

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-073004
 (43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.CI. C07D211/60
 A61K 31/44
 A61K 31/445
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 C07D401/12
 C07D401/14
 // (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D215:00)
 (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D213:00)
 (C07D401/14
 C07D211:00
 C07D213:00
 C07D215:00)
 (C07D239:00)

(21)Application number : 05-054142

(71)Applicant : BIO MEGA BOEHRINGER INGELHEIM
RES INC

(22)Date of filing : 15.03.1993

(72)Inventor : ANDERSON PAUL GATES
SOUCY FRANCOIS
YOAKIM CHRISTIANE
LAVALLEE PIERRE
BEAULIEU PIERRE L

(30)Priority

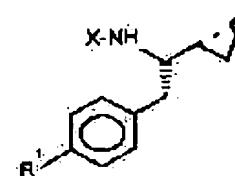
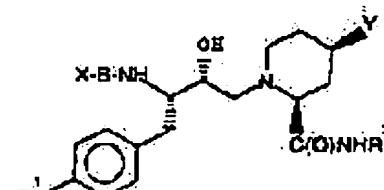
Priority number : 92 850716 Priority date : 13.03.1992 Priority country : US

(54) SUBSTITUTED PIPECOLINIC ACID DERIVATIVE AND HIV PROTEASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain substituted pipecolinic acid derivatives useful for treatment of HIV infections, inhibiting the activity of HIV protease and suppressing cytopathogenic effects induced by HIV in human cells.

CONSTITUTION: This compound of formula I [X is R3OC(O), R3C(O) or R3NR4C(O) (R3 is alkyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or the like; R4 is H or alkyl) or the like; B is absent or NHCHR5C(O) (R5 is alkyl, cycloalkyl, phenylmethyl or the like); R1 is H, halogen, OH, alkyl or alkoxy; R2 is alkyl; Y is alkyl, cycloalkyl, phenyl or W(CH2)nZ (W is O, S, SO or SO2; Z is alkyl, substituted phenyl or the like; n is 0 or 1) or the like] e.g. N-tert-butyl-1-[3(S)-benzyloxycarbonylamino]-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-4(R)-phenylpiperidine-2(S) carboxamide is obtained, when B is absent, by reaction of a compound of formula II with a compound of formula III.



* NOTICES *

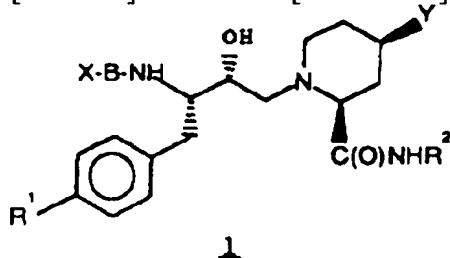
JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula 1 [Formula 1]



The compound come out of and shown, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics. [-- however, the inside of a formula and X -- R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) -- it is (R3 among a formula) (i) Low-grade alkyl and (ii) low-grade cycloalkyl (iii) Phenyl; [Halogen,] The phenyl whose each of phenyl; carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI or two substituents is low-grade alkyl or a halogen independently and which was carried out 2 ****s, (iv) Phenyl (low-grade) alkyl or its aromatic series part Halogen, The phenyl (low-grade) alkyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI, (v) 1-naphthyl or 2-naphthyl, (vi) (Het), or (Het) - (low-grade alkyl) (Het among a formula) the univalent heterocycle radical of 5 containing the hetero atom of 1 or 2 chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur or 6 members is shown -- or (vii) -- They are 2-kino RINIRU or 3-kino RINIRU. And R4; or X which is hydrogen or low-grade alkyl It is R3AOCH2 C (O) (R3A among a formula). ;B which is one permutation phenyl or each substituent of whose is low-grade alkyl or a halogen independently, two permutations, or the phenyl carried out 3 ****s They are whether it exists and divalent radical-NHCHR5 C(O)- (among a formula). R5 hydroxy ** low-grade alkyl; -- low-grade cycloalkyl; (low-grade cycloalkyl) -(low-grade alkyl); phenylmethyl; -- or it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of carboxy, low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonyl (low-grade alkyl), or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R1 hydrogen, a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or those with low-grade alkoxy ** --;R2 low-grade alkyl -- it is --; and Y -- low-grade alkyl; -- low-grade -- cycloalkyl; phenyl or a halogen -- Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; Phenylmethyl or a halogen, It is phenylmethyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI.; or Y It is W(CH2) n Z (W is oxo-** thio, sulfinyl, or a sulfonyl among a formula Z). low-grade -- phenyl; carried out by 1 **** of alkyl; phenyl or a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or low-grade ARUKOKISHI -- or (Het) -- it is (the inside of a formula and (Het) are as the above-mentioned definition) --;n is 0 or 1.]

[Claim 2] The inside of a formula and X are R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) (R3 among a formula). Low-grade alkyl, phenyl, 2, 4-dimethylphenyl, 2, 6-dimethylphenyl, 2, 4-dichlorophenyl, 2, 5-dichlorophenyl, 2, 6-difluoro phenyl, 5-fluoro-2-methylphenyl, phenyl (low-grade) alkyl, and phenyl (low-grade) alkyl (the 4th place of a phenyl part -- chloro --) Fluoro, hydroxy ** methyl, or methoxy permutes. 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl ; or X whose R4 it is 4-pyridinyl 2-pilus JINIRU methyl, 4-thiazolyl methyl, or 2-kino RINIRU, and is hydrogen or low-grade alkyl It is R3AOCH2 C (O) (R3A among a formula). In the location or two or more locations of 1 chosen from the group which consists of phenyl or 2 and 4, and the 6th place,;B which is 1, 2, or the phenyl carried out 3 ****s with low-grade alkyl or a halogen It does not exist or is divalent radical-NHCHR5 C(O)- (R5 among a formula). Low-grade alkyl or hydroxy ** low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, (Low-grade alkyl) it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of aminocarbonyl or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R1 hydrogen, chlorine, a

bromine, and a fluorine -- it is --;R2 It is 1-methylethyl, 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Low-grade cycloalkyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-BUROMO phenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, They are phenylmethyl, methyl (4-fluoro phenyl), or (4-methylphenyl) methyl.; or Y It is W (CH₂)_n Z (W and n are as the above-mentioned definition among a formula). Z Low-grade alkyl, phenyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl The compound according to claim 1 which is 3-pyridinyl 4-pyridinyl 4-thiazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 4, and 6-dimethyl-2-pyrimidinyl or 2, and 6-dimethyl-4-pyrimidinyl, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[Claim 3] X among a formula tert-butyloxy carbonyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), Carbonyl, carbonyl (2, 5-dichlorophenyl), (2, 4-dichlorophenyl) Carbonyl, carbonyl (5-fluoro-2-methylphenyl), (2, 6-difluoro phenyl) Benzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-chlorophenyl), Methoxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-methoxyphenyl), (4-hydroxyphenyl) Acetyl, benzoyl, 1-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, Carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, (2-pilus JINIRU methoxy) Benzylamino carbonyl, N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, phenoxy acetyl, Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) Acetyl, acetyl (2, 4, 6-trimethyl phenoxy), (2, 6-dimethyl phenoxy) They are acetyl or (the 4-fluoro-2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl. (4-chloro phenoxy);B It does not exist or is divalent radical-NHCHR₅C(O)- (R5 among a formula). 1-methylethyl, 1, and 1-dimethyl ethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1-hydroxyethyl, methyl (methoxycarbonyl), (Ethoxycarbonyl) methyl, methyl (aminocarbonyl), or {(methylamino) carbonyl} methyl -- it is --;R1 It is hydrogen or a fluorine and is;R2. It is 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Cyclohexyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methoxyphenyl, benzyl, methyl (4-methoxyphenyl), 2-methyl propoxy, phenoxy, and 2-pilus JINIRU oxy-**3-pilus JINIRU oxy-** 4-pilus JINIRU oxy-**2-pyrimidinyl oxy-** (4-methyl-2-pyrimidinyl) oxy-** Oxy-** (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-** (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) Benzyloxy one, 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, 4-thiazolyl methoxy, phenylthio, Phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, Thio, thio (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl), (4-methyl-2-pyrimidinyl) Thio, benzyl thio, benzyl sulfinyl, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 2 which is a benzyl sulfonyl, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[Claim 4] X among a formula tert-butyloxy carbonyl, benzyloxycarbonyl, Acetyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, They are carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, or {N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} carbonyl. (2-pilus JINIRU methoxy);B the valyl, tert-butyl glycyl, the isoleucyl, threo nil, or the asparaginyl -- it is --;R1 It is hydrogen or a fluorine and is;R2. It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, and 2-pyrimidinyl oxy-** (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-** 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, Phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 3 which is thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or 4-(pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[Claim 5] X among a formula Acetyl (2-methylphenoxy), (2 and 4-dimethyl phenoxy)-acetyl, (2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl or (2, 4, 6-dimethyl phenoxy) acetyl -- it is --;B -- not existing --;R1 hydrogen -- it is --;R2 It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, 2-pyrimidinyl oxy-**2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 3 which is thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[Claim 6] N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-(4-fluoro phenyl) butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3 (S) - (Benzyloxycarbonylamino)-2 (R) - hydroxy-4-phenyl butyl}-4 (- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (- S --) - (benzyloxycarbonylamino) - two -- (- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (- R --) - benzyl -- a piperidine - two -- (- S --) - the carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenyl sulfonyl) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1- the {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-phenoxy piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1- the {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-cyclohexyl

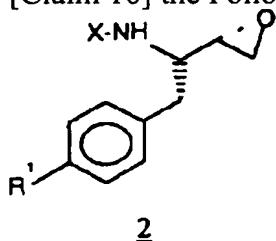
1-piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - {- three -- (S) - { -- N - benzyloxycarbonyl - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the asparaginyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the isoleucyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the asparaginyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - benzyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (phenylsulfonyl) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3(S)-{(N-(benzyloxycarbonyl)-asparaginyl) amino}-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R) - A piperidine - 2(Phenylsulfonyl) (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenoxy -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the asparaginyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - phenoxy -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (2-piperidinyloxy) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - cyclohexyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-{2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{(N-(2-KINORI nil carbonyl) valyl) amino} butyl} -- the -4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - { -- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - phenoxy -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-{2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{(N-(2-KINORI nil carbonyl) asparaginyl) amino} butyl} - 4(R) - (phenylsulfonyl) -- PIPERIJI N - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - { -- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - { -- N - (2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- two -- (R) - hydroxy ones - three -- (S) - { -- N - (2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - (4-fluoro phenyl) -- butyl --} - four -- (R) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - { -- N - (2-pilus JINIRU methoxy) -- carbonyl --} -- the isoleucyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - phenyl -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert-butyl - 1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(2-PIRIJI nil thio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(4-PIRIJI nil thio)- the piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(2-pyrimidinyl thio)- the piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl - 1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl thio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl - 1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(benzyl thio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (2-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - { -- three -- (S) - { -- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (R) -

tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (2-pilus JINIRU sulfonyl) - - a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (4-pilus JINIRU sulfonyl) - a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - {(2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - {(4-methyl-2-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (3-pilus JINIRU methoxy) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- tert - butyl -- glycyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - {(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - {(2-pyrimidinyl thio) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-(2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{(N-(2-KINORI nil carbonyl)-N4 - The methyl-asparaginyl} amino} butyl)-4(R)-phenoxy-piperidine-2-carboxamide, N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- tert - butyl -- glycyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- threo - nil --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (phenyl sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- tert - butyl -- glycyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (4-pilus JINIRU sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- tert - butyl -- glycyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (2-pilus JINIRU sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) - {-- (2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- three -- (S) - {(phenoxy acetyl) -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) - the piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) - {(2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) - {(2-methylphenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) - {(2, 6-difluoro phenyl) -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- And N-tert-butyl-1-{3(S) - {-- (5-fluoro-2-methylphenyl) -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- from -- becoming -- a group -- from -- choosing -- having -- being according to claim 1 -- a compound .

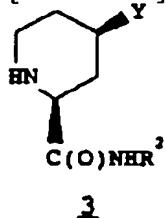
[Claim 7] The pharmacological constituent containing a compound according to claim 1 or its salt which may be permitted in therapeutics, and the support which may be permitted pharmacologically.

[Claim 8] How to treat a human HIV infectious disease including medicating Homo sapiens with the compound or its salt which may be permitted in therapeutics of an effective dose according to claim 1.

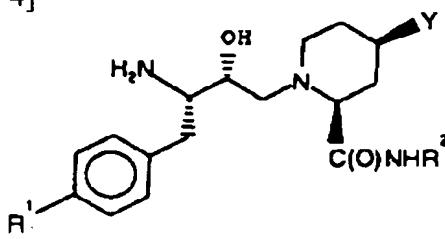
[Claim 9] How to protect a human cell including processing a human cell by the compound or its salt which may be permitted in therapeutics of an anti-HIV effective dose according to claim 1 from a HIV pathogen.
 [Claim 10] the Following Process:(a) type 2 -- [Formula 2]



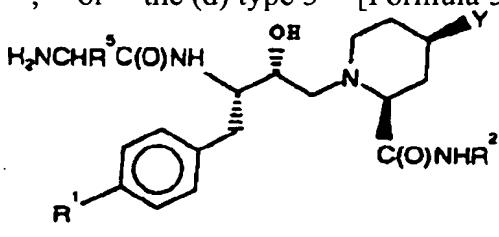
the epoxide of (the inside of a formula, and X and R1 are as having defined claim 1), and a formula 3 -- [Formula 3]



or [obtaining the compound with which the piperidine carboxamide of (the inside of a formula, R2, and Y are as having defined claim 1) is made to react, and a formula 1 (X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition among a formula, and B does not exist) corresponds] --; or the (b) type 4 -- [Formula 4]



It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3AOCH2 C (O) is made to react. Formula 1 (X is R3 C [of the above-mentioned definition] (O), or R3AOCH2 C (O) among a formula) The corresponding compound with which R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition, and B does not exist is obtained, or they are; or the (c) type 4 (R1, R2, and Y among a formula). The compound and formula X-NHCHR5 COOH (X and R5 among a formula) of being as the above-mentioned definition Coupling of the alpha-amino acid of being as the definition of claim 1 is carried out under existence of a coupling agent, and it is a formula 1 (X, R1, R2, and Y among a formula). or [obtaining the corresponding compound of it being as the above-mentioned definition and B being divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition)] --; -- or -- the (d) type 5 -- [Formula 5]



It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, R5, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-

mentioned definition or R3AOCH₂ C (O) is made to react, and it is a formula 1 (X). It is R3 C (O) of the above-mentioned definition, or R3AOCH₂ C (O), and is R1 and R2. And Y the corresponding compound of it being as the above-mentioned definition and B being divalent radical-NHCHR₅ C(O)- (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition) -- obtaining --; -- subsequently (e) How to manufacture the compound or the acid addition salt which may be permitted in therapeutics including changing the compound of the formula 1 obtained by the request in the above-mentioned section (a), (b), (c), or (d) into the corresponding acid addition salt which may be permitted in therapeutics of the formula 1 according to claim 1.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the operation of the compound for repulsing the infectious disease produced by the compound in which the activity over a specific retrovirus is shown, the manufacture approach of the compound, its pharmacological formula object, and the retrovirus.

[0002]

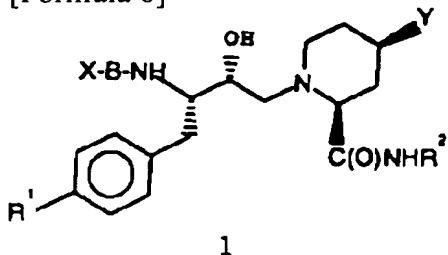
[Description of the Prior Art] The retrovirus known as a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in 1983 was established as a pathogen of acquired immunodeficiency **** (acquired immunodeficiency syndrome). R.C. Gallo and "Scientific American" by L. MONTANI yell, 259 (4), 40 (1988) reference. This virus serves as an epidemic like making fear have. Recently, the virus and the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) which are related very much are identified more as the 2nd pathogen of an acquired immunodeficiency syndrome. The compound which checks the duplicate of HIV in the outside of a living body is discovered by identifying the human immunodeficiency virus (HIV) as a pathogen, and developing the approach of growing up this virus in large quantities. the most important class of inhibition compound identified by this approach -- the group of a dideoxy nucleoside -- it is -- that 3'-azide-3'-deoxythymidine (known also as zidovudine or AZT) -- and more, 2'3'-dideoxyinosine (known also as didanosine or DDI) is used in therapeutics, and, recently, has managed the specific patient according to a **** HIV infectious disease. When this kind of compound checks reverse transcription, barring the life cycle of HIV is discovered. This enzyme converts Virus RNA into a double strand deoxyribonucleic acid (DNA), and is an indispensable enzyme for a HIV duplicate in itself. Besides inhibition of reverse transcription, the term of others of a HIV life cycle is identified as a target for development of anti-HIV medicine. The target of 1 which has received increasing cautions is an enzyme which is known as a HIV protease and by which the HIV code was carried out. Like reverse transcriptase, the code of this enzyme is carried out by the pol gene, and it is indispensable to growth of HIV. This is a causative agent which emits the enzyme containing the structural protein (for example, p17 and p24) and itself which perform specific division in gag (p55) or gag-pol (p180) protein, and are seen in mature infectivity virion. Therefore, the inhibitor of a HIV protease can block a HIV life cycle.

[0003] The increment in the interest with which the HIV protease was filled is reflected in the increment in a report of discovery of the matter which checks an enzyme over the past several years. For example, refer to the paper of the bacteria about D.W. Nor Bec and D.J. kemp, "Annual Reports In Medicinal Chemistry", and the protease inhibitor by 26,141 (1991). As the latter paper is indicated and it is reported by J. D.H. Rich et al., "Med.Chem.", 33 and 1285 (1990) and N.A. Roberts et al., "Science", and 248 and 358 (1990) Two powerful HIV protease inhibitor systems are understood by arranging a hydroxy ethylamine transition state prototype (TSA) in the peptide which has p17 / p24 substrate decomposition part array. biological research of the lead compound of continuation of Roberts and others -- H.A. exaggerated tons, "Virology", 179 and 508 (1990), J.A. Martin et al., and "Biochem.Biophys.Res.Commun." -- it is reported by 176, 180 (1991) and J.C. Craig et al., "Antiviral Chemistry and Chemotherapy", and 2,181 (1991). An indication of others of the HIV protease inhibitor which has the hydroxy ethylamine TSA : which includes the following -- B.K. pewters and the Europe patent application No. 346847 published on December 20, 1989 G. B. DOREIYA et al., Europe patent application No. 352000 published on January 24, 1990, D. J. kemp, Europe patent application No. 402646 published on December 19, 1990, K -- the E.B. Per Cars et al., the Canadian patent application No. 2,030,415 published on June 12, 1991, J.A. Martin and S. red show, and the Europe patent application No. 432695 published on June 19, 1991.

[0004]

[Elements of the Invention] This application indicates the permutation pipecolic acid (pipecolinic acid) derivative which has the ethylamine TSA introduced into it. These derivatives are the powerful inhibitors of a HIV protease. Furthermore, the capacity which checks the cytopathogenic effectiveness by which HIV induction was carried out in the human cell is shown about these compounds. Since it has comparatively alternative operation and property that no toxicity is clearly, in these property lists, the compound is effective as drugs for repulsing a HIV infectious disease. The compound of this invention is a formula 1 [0005].

[Formula 6]



[0006] It is the acid addition salt which comes out, is shown or may be permitted in therapeutics. However, the inside of a formula and X are R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) (R3 among a formula). (i) Low-grade alkyl and (ii) low-grade cycloalkyl (iii) Phenyl; [Halogen,] The phenyl; (iv) phenyl (low-grade) alkyl or the aromatic series part whose each of two substituents is low-grade alkyl or a halogen independently and which was carried out 2 ****s Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; A halogen, hydroxy ** The phenyl (low-grade) alkyl carried out by 1 **** of low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI, (v) 1-naphthyl or 2-naphthyl, (vi) (Het), or (Het) - (low-grade alkyl) (Het) The univalent heterocycle radical of 5 containing the hetero atom of 1 or 2 chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur or 6 members is shown. or (vii) 2-kino RINIRU or 3-kino RINIRU -- it is -- R4 [and] ; or X which is hydrogen or low-grade alkyl is R3AOCH2 C (O) (inside of formula and R3A is one permutation phenyl or each substituent of whose is low-grade alkyl or a halogen independently, two permutations, or the phenyl carried out 3 ****s);

[0007] B is whether it exists and divalent radical-NHCHR5 C(O)- (among a formula). R5 hydroxy ** low-grade alkyl; -- low-grade cycloalkyl; (low-grade cycloalkyl) -(low-grade alkyl); phenylmethyl; -- or it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of carboxy, low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonyl (low-grade alkyl), or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --; R1 hydrogen, a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or those with low-grade alkoxy ** --; R2 low-grade alkyl -- it is --; and Y -- low-grade alkyl; -- low-grade -- cycloalkyl; phenyl or a halogen -- Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; Phenylmethyl or a halogen, It is phenylmethyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI.; or Y It is W(CH2) n Z (W is oxo- ** thio, sulfinyl, or a sulfonyl among a formula Z). low-grade -- phenyl; carried out by 1 **** of alkyl; phenyl or a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or low-grade ARUKOKISHI -- or (Het) -- it is (the inside of a formula and (Het) are as the above-mentioned definition) --; n is 0 or 1.

[0008] the phrase "B does not exist" used by this detail letter about a formula 1 should understand that it means that Notation B serves as covalent bond which combines "X" with the 2nd amino group (it combines with "B" in the case of others). The suitable group of the compound of this invention is a formula 1 (X among a formula). They are R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) (R3 among a formula). Low-grade alkyl, phenyl, 2, 4-dimethylphenyl, 2, 6-dimethylphenyl, 2, 4-dichlorophenyl, 2, 5-dichlorophenyl, 2, 6-difluoro phenyl, The 4th place of 5-fluoro-2-methylphenyl, phenyl (low-grade) alkyl, and a phenyl part Chlorine, The phenyl (low-grade) alkyl permuted by a fluorine, fluoro, hydroxy ** methyl, or methoxy, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl 4-pyridinyl 2-pilus JINIRU methyl, 4-thiazolyl methyl, or 2-kino RINIRU -- it is -- R4 they are hydrogen or low-grade alkyl --; -- or -- X It is R3AOCH2 C (O) (inside of formula and R3A is 1, 2, or the phenyl carried out 3 ****s by low-grade alkyl or the halogen in the location or two or more locations of 1 chosen from the group which consists of phenyl or 2 and 4, and the 6th place);

[0009] B does not exist or is divalent radical-NHCHR5 C(O)- (R5 among a formula). Low-grade alkyl or hydroxy ** low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, (Low-grade alkyl) it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of aminocarbonyl or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --; R1 hydrogen, chlorine, a bromine, or a fluorine -- it is --; R2 It is 1-methylethyl, 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Low-grade

cycloalkyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-BUROMO phenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, They are phenylmethyl, methyl (4-fluoro phenyl), or (4-methylphenyl) methyl.; or Y It is W (CH₂)_n Z (W and n are as the above-mentioned definition among a formula). Z Low-grade alkyl, phenyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl 3-pyridinyl 4-pyridinyl 4-thiazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 4, and 6-dimethyl-2-pyrimidinyl or 2, and 6-dimethyl-4-pyrimidinyl -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[0010] The more desirable group of the compound of this invention is a formula 1 (X among a formula). tert-butyloxy carbonyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), Carbonyl, (2 and 5-dichlorophenyl)-carbonyl, (2, 4-dichlorophenyl) Carbonyl, carbonyl (5-fluoro-2-methylphenyl), (2, 6-difluoro phenyl) Benzyloxycarbonyl, MEOKISHI (4-chlorophenyl) carbonyl, Methoxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-methoxyphenyl), (4-hydroxyphenyl) Acetyl, benzoyl, 1-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, Carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, (2-pilus JINIRU methoxy) Benzylamino carbonyl, N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, phenoxy acetyl, Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) Acetyl, acetyl (2, 4, 6-trimethyl phenoxy), (2, 6-dimethyl phenoxy) They are acetyl or (the 4-fluoro -2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl. (4-chloro phenoxy);B It does not exist or is divalent radical-NHCHR₅C(O)- (R₅ among a formula). 1-methylethyl, 1, and 1-dimethyl ethyl, 1-methylpropyl, It is 2-methylpropyl, 1-hydroxyethyl, methyl (methoxycarbonyl), methyl (ethoxycarbonyl), methyl (aminocarbonyl), or {(methylamino) carbonyl}-methyl, and is;R1. They are hydrogen or a fluorine.;

[0011] R2 It is 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Cyclohexyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methoxyphenyl, benzyl, methyl (4-methoxyphenyl), 2-methyl propoxy, phenoxy, and 2-pilus JINIRU oxy-**3-pilus JINIRU oxy-** 4-pilus JINIRU oxy-**2-pyrimidinyl oxy-** (4-methyl-2-pyrimidinyl) oxy-** Oxy-** (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-** (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) Benzyloxy one, 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, 4-thiazolyl methoxy, phenylthio, Phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, Thio, thio (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl), (4-methyl-2-pyrimidinyl) Thio, benzyl thio, benzyl sulfinyl, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) a benzyl sulfonyl, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thrapeutics.

[0012] The most desirable group of a compound is a formula 1 (X among a formula). tert-butyloxy carbonyl, benzyloxycarbonyl, acetyl, Carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, (2, 6-dimethylphenyl) They are carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, or {N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} carbonyl. (2-pilus JINIRU methoxy);B the valyl, tert-butyl glycyl, the isoleucyl, threo nil, or the asparaginyl -- it is --;R1 It is hydrogen or a fluorine and is;R2. It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, and 2-pyrimidinyl oxy-** (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-** 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, Phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or 4-(pilus JINIRU methyl) thio -- it is -- it is the acid addition salt which is shown or may be permitted in thrapeutics.

[0013] The most desirable group of others of a compound is a formula 1 (X among a formula). Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) (2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl or 2 and 4, and 6-dimethyl-phenoxy acetyl -- it is --;B -- not existing --;R1 hydrogen -- it is --;R2 and as having defined Y immediately before -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thrapeutics. It is related with the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are divalent radical-NHCHR₅C(O)-), and is R₅. As for the asymmetric carbon atom to support, it is desirable to have (S) arrangement. The pharmacological constituent for the therapy of the human HIV infectious disease containing the compound of a formula 1 or its salt which may be permitted in thrapeutics, and the support which may be permitted by the pharmaceutical-sciences target is contained within the limits of this invention. The range of this invention also includes the approach of treating a human HIV infectious disease including medicating Homo sapiens with the compound of the formula 1 of an effective dose, or its salt which may be permitted in thrapeutics. The approach of protecting the human cell which includes processing a human cell by the compound of the formula 1 of an anti-HIV effective dose or its salt which may be permitted in thrapeutics again from a HIV pathogen is included by the range. The manufacture approach of the compound of a formula 1 is explained below. The abbreviation generally used in this specification in order to display amino acid and a protective group is based on advice of the biochemistry naming IUPAC-IUB committee. "European Journal of Biochemistry" 138, 9 (1984) reference. For example,

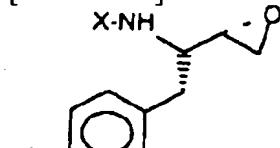
Val, Ile, Thr, Asn, and Leu show the residue of L-valine, L-isoleucine, L-threonine, L-asparagine, and L-leucine, respectively.

[0014] The independent or branched chain-like alkyl group containing the straight chain-like alkyl group and the carbon atom of 3-4 with which the phrase "low-grade alkyl" used in this specification combining the radical of 1 contains the carbon atom of 1-6 is meant, and methyl, ethyl, propyl, butyl, hexyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1, and 1-dimethyl ethyl is included. The independent or saturation cyclic hydrocarbon radical whose phrase "low-grade cycloalkyl" used in this specification combining the radical of 1 contains the carbon atom of 3-6 is meant, and cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, and cyclohexyl are included. The phrase "low-grade alkoxy one" used in this specification means the alkoxy group of the shape of a branched chain containing the straight chain-like alkoxy group and the carbon atom of 3-4 containing the carbon atom of 1-6, and includes methoxy and ethoxy ** propoxy, HEKISOKISHI, 1-methylethoxy, butoxy and 1, and 1-dimethylethoxy. The latter radical is usually known as tert-butyloxy. The phrase "a halogen" used into this specification is a halogen radical chosen from a bromine, chlorine, a fluorine, and iodine. The phrase "residue" about amino acid means the radical obtained from the corresponding alpha-amino acid by removing the hydroxyl of a carboxy group, and the hydrogen of 1 of alpha-amino group. A phrase "tert-butyl glycyl" shows the amino acid residue of the 2(S)-amino -3 and 3-dimethyl butanoic acid, and a phrase "the N4-methyl asparaginyl" shows the amino acid residue of 2(S)-amino-4-methylamino-4-oxo-butanoic acid.

[0015] The phrase "Het" used into this specification is a univalent radical which hydrogen is removed and is obtained from the saturation or partial saturation heterocycle of 5 containing the hetero atom of 1-2 which are chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur, or 6 members. To arbitration, this heterocycle may be supporting the substituent; for example, low-grade alkyl, and low-grade alkoxy ** halogen, amino, or low-grade alkylamino of 1 or 2. The example of the heterocycle permuted by suitable heterocycle and arbitration includes pyrrolidine, tetrahydrofuran, thiazolidine, pyrrole, 1H-imidazole, 1-methyl-1H-imidazole, isoxazole, thiazole, 2-methyl thiazole, 2-aminothiazole, piperidine, 1, 4-dioxane, 4-morpholine, pyridine, 2-methylpyridine, pyrimidine, 4-methylpyrimidine and 2, and 4-dimethylpyrimidin. The phrase "the support which may be permitted pharmacologically" used into this specification does not give an operation harmful to an active ingredient, but it is [for an active ingredient] nonpoisonous and, generally it means an inactive excipient.

[0016] The phrase "an effective dose" used into this specification means the amount as which the compound of this invention effective enough was beforehand determined to HIV in in the living body. Generally, the reaction condition by which it is known that it is suitable for reagin is used for the compound of a formula 1, and it is manufactured by the learned approach. Edit according [the publication of an approach] to "Annual Reports In Organic Synthesis-1990" K. turn BAL, Academic Press, Incorporated, U.S. California San Diego, 1990 (and the above-mentioned "annual reports"), edit by "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" B.S. fur varnish, The long man group Limited, British Essex, 1986, and edit with "The peptides:Analysis, Synthesis, and Biology" E. glasses, A standard textbook like Academic Press, U.S. New York State New York, 1979-1987, and 1-9 volumes sees. When it explains especially, the compound of a formula 1 is the following process:(a) type 2 [0017].

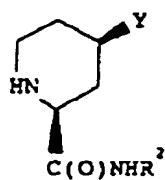
[Formula 7]



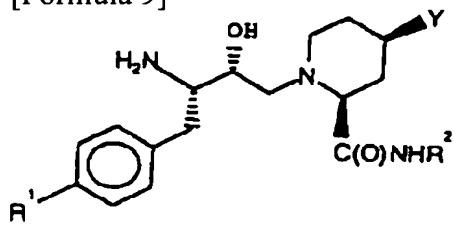
2

It is [the epoxide of (the inside of a formula, and X and R1 are as the above-mentioned definition), and] a formula 3 [0018].

[Formula 8]

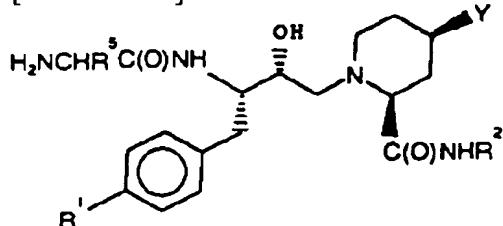


or [obtaining the compound with which the piperidine carboxamide of (the inside of a formula, R2, and Y are as the above-mentioned definition) is made to react, and a formula 1 (X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition among a formula, and B does not exist) corresponds] --; -- or -- (b) type 4 [0019] [Formula 9]



[0020] It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3AOCH2 C (O) is made to react. Formula 1 (X is R3 C [of the above-mentioned definition] (O), or R3AOCH2 C (O) among a formula) The corresponding compound with which R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition, and B does not exist is obtained, or they are; or the (c) type 4 (R1, R2, and Y among a formula). The compound and formula X-NHCHR5 COOH (X and R5 among a formula) of being as the above-mentioned definition Coupling of the alpha-amino acid of being as the above-mentioned definition is carried out under existence of a coupling agent, and it is a formula 1 (X, R1, R2, and Y among a formula). They are [whether it is as the above-mentioned definition and B obtains the corresponding compound of being divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition), and]; or the (d) type 5 [0021].

[Formula 10]



[0022] It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, R5, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3AOCH2 C (O) is made to react, and it is a formula 1 (X). It is R3 C(O) R3AOCH2 C (O) or R3AOCH2 C (O), and is R1 and R2. And Y the passage of the above-mentioned definition -- it is -- B -- divalent radical-NHCHR5 C(O)- it is (the inside of a formula and R5 are as the above-mentioned definition) -- obtaining --; -- subsequently (e) It can be manufactured more by changing the compound of the formula 1 obtained by the request in the above-mentioned section (a), (b), (c), or (d) into the corresponding acid addition salt which may be permitted in therapeutics. The kind of the compound of a formula 1 (the inside X of a formula is N-protective group usually used, for example, Boc and Z, Fmoc, or p-methoxybenzyloxy carbonyl) is acquired most easily and conveniently by a process (a) and (C). Since this kind is easy to come to hand easily, it is useful as intermediate field for the suitable path which manufactures each compound of a formula 1 (the inside X of a formula is except N-protective group usually used) through each process (b) and (d). As intermediate field, therefore, the compound of this kind of formula 1 The amino terminal isolation amine which deprotection was carried out (that is, a protective group is removed), and was subsequently obtained A final manufacture of the compound of a formula 1 (the inside

X of a formula is except N-protective group usually used, for example, 2-pilus JINIRU methoxycarbonyl, and 2-KINORI nil carbonyl) sake, According to a process (b) and (d), it is used by whether B exists or it exists as a compound of a formula 4 or a formula 5, respectively.

[0023] If it says more clearly, according to the above-mentioned process (a), the compound of a formula 1 (B does not exist among a formula) can be manufactured by N-alkylation reaction including adding epoxide 2 to the piperidine carboxamide 3. This reaction can be conveniently carried out in the temperature of 20-110 degrees C by putting in the two above-mentioned reacting matter in the state of contact into an inert solvent, for example, ethanol, a tetrahydrofuran, or dimethylformamide. Although reaction time is influenced by temperature and the property of reacting matter, the general range is 2 - 24 hours. When the compound of a formula 1 (B does not exist among a formula) makes the compound with which a formula 4 corresponds, and the reactant derivative of carboxylic-acid X-OH react according to a process (b), it is obtained, respectively. the acid halide which a suitable reactant derivative is the acylating agent which can offer suitable acyl group X-CO, and corresponds -- a chloride or a bromide, activity ester, an anhydride, or the mixed anhydride is included suitably. This reaction is performed according to an approach to have been known for carrying out a reaction including a means to give desired selectivity to reacting matter, and conditions choosing the suitable ratio of reacting matter, or by giving the protective group known by the request for reacting matter besides either which competes with the reaction radical to mean temporarily. Generally, this reaction is performed the reaction time of the range of 15 minutes - 24 hours in the temperature of 0-50 degrees C in an inert solvent, for example, a tetrahydrofuran, dimethylformamide, or methylene dichloride.

[0024] According to the process (c), the compound of a formula 1 (the inside B of a formula is divalent radical-NHCHR₅C(O)- (the inside of a formula and R₅ are as the above-mentioned definition)) can be obtained under existence of a coupling agent by carrying out coupling of the compound of a formula 4, and the alpha-amino acid of formula X-NHCHR₅COOH. Using a coupling agent and promoting dehydration coupling of the isolation carboxyl of the reacting matter of 1 and the isolation amino group of other reacting matter is;, for example, the volume ["The Peptides:Analysis, Synthesis, and Biology" / the 1st-8th volume] above-mentioned reference, known well. As an example of a suitable coupling agent, there is a 1 and 1'-carbonyldiimidazole or N, and N'-dichloro hexyl-carbodiimide. As other examples, there is a 1-hydroxy benzotriazol [under existence of N and N-dicyclohexylcarbodiimide] or N-ethyl-N'-[(3-dimethylamino) propyl] carbodiimide. A very practical and useful coupling agent is its tris-(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate independently available (benzotriazol-1-yloxy) on the commercial target used under existence of 1-hydroxy benzotriazol. other very practical and useful coupling agents -- commercial -- available 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)- it is N, N, and N'N'-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate.

[0025] A coupling reaction is performed in methylene dichloride, an acetonitrile, or an inert solvent like dimethylformamide. Diisopropyl ethylamine or a superfluous organic amine like N-methyl morpholine is added, and a reaction mixture is maintained to abbreviation pH 8. Reaction temperature is usually the range of -20 - 30 degrees C of abbreviation, and reaction time is 8 hours from for 15 minutes. If a process (d) is referred to, this process will be performed by the same approach as the approach described above about the process (b), if it only removes using the compound of a formula 5 instead of the compound of a formula 4 as starting material. The epoxide of the formula 2 used as starting material in a process (a) can be manufactured by the approach which was learned or was learned. If it says in detail especially, the epoxide of a formula 2 can be manufactured by the approach which was indicated by the Europe patent application No. 346,847 by the B.K. pewters of December 20, 1989 issue, or was indicated by above-mentioned patent pending.

[0026] The starting material of others in these processes, i.e., the pyrrolidine carboxamide of a formula 3, and the compound of formulas 4 and 5 are new, therefore are the object of this invention. The suitable approach for manufacture of the compound of formulas 4 and 5 was already explained above. or [that, as for the 3rd kind of a new intermediate product, and the piperidine carboxamide of a formula 3, the many are known] -- or it can be manufactured by choosing suitable 4-permutation piperidine which can be manufactured by the similar approach used for manufacture of known 4-permutation piperidine, and ***** which gives the selected piperidine to an approach to have been known for introducing a carboxamide functional group into the 2nd place of a piperidine. An approach [**** / for permuting the latter] is explained in the following example. The compound of the formula 1 of this invention can be obtained with the gestalt of the acid addition salt which may be permitted in thrapeutics. As an example of such a salt, a salt with a polymer acid, for example, a tannic acid, or a carboxymethyl cellulose and an inorganic acid, for example, halide acid, for example, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, or a phosphoric acid is in an organic

acid, for example, an acetic acid, a lactic acid, a succinic acid, a benzoic acid, a salicylic acid, methansulfonic acid or p-toluenesulfonic acid, and a list. It converts into the salt which may be permitted pharmacologically [other acid addition salts, for example, avirulent,] in a specific acid addition salt by processing with suitable ion exchange resin by "Helv.Chim.Acta" by R.A. BOISONASU and others, and the approach indicated by 43 and 1849 (1960) by request. Generally, the salt which may be permitted like thrapeutics of the peptide of a formula 1 is biologically [as the peptide itself] equal enough.

[0027] The cell protective effect over the HIV protease inhibition property and HIV pathogen of the compound of the biological viewpoint type 1 or its salt which may be permitted in thrapeutics can be proved by biochemical, microbiological, and the biological method. Especially the effective approach for proving the compound of a formula 1 or its HIV protease inhibition property of a salt which may be permitted in thrapeutics is "recombinant HIV protease HPLC assay." ;H.G. clough SURIHHI et al. and the "Proc.Nat.Acad.Sci.USA" 86,807 (1989) reference based on the capacity for a trial compound to check enzyme division by the HIV protease of the deca peptide (substrate) which has the amino acid sequence in which this approach includes the HIV protease division part where HIV polyprotein was known. The result obtained with the instantiation compound of the detail about this assay and a formula 1 is indicated in the following example. The capacity for the compound of a formula 1 and its salt which may be permitted in thrapeutics to protect a cell from HIV infection can be proved by the microbiological approach of evaluating the inhibition effectiveness of a trial compound over cytopathogenic [of HIV of Homo sapiens T-four cellular in]. Such an example of a type of an approach is indicated by "Science" by "Jpn.J.Cancer Res. (Gann)" by S. Harada and N. Yamamoto, 76,543 (1985), and S. Harada and others, and 229 and 563 (1985). The assay based on the latter approach is indicated in the following example.

[0028] When the compound of this invention or its salt which may be permitted in thrapeutics is used in order to repulse a human HIV infectious disease, a medicine can be prescribed for the patient taking-orally-wise [this peptide] as an excipient containing 1 or the support beyond it which may be permitted pharmacologically, locally, or parenterally, and that rate is determined by the solubility, the chemical property, the selected route of administration, and standard biological custom of that compound. For internal use, said compound or its salt which may be permitted in thrapeutics can be prescribed by the capsule containing the active ingredient of the amount at which the range of about 5-150mg was beforehand appointed into the support which may be permitted pharmacologically, respectively, or unit administration gestalt object like a tablet. Said compound can be prescribed by the excipient which contains an activator 0.05 to 1% preferably 0.01 to 2% and which may be permitted pharmacologically for partial administration. these formula objects -- a cream, a lotion, and a sublingual tablet -- or it can consider as the gestalt of an endermic patch or a cheek patch preferably. For parenteral administration, the compound of a formula 1 is prescribed for the patient hypodermically or by carrying out an intramuscular injection in a vein as a constituent with the excipient or support which may be permitted pharmacologically. For administration by injection, it is desirable to use it in the solution in the sterilized water nature excipient which can also contain the solute of others like a buffer or a preservative enough besides the salt which may be permitted pharmacologically or glucose of an amount, in order to make a solution isosmotic for said compound. The suitable excipient or the support for the above-mentioned formula object is indicated in a standard pharmaceutical-sciences textbook, for example, "Remington's Pharmaceutical Sciences", the 18th edition, a Mac publishing company, U.S. Pennsylvania Easton, and 1990.

[0029] The dose of a compound changes with an administration gestalt object and the specific selected activators. Furthermore, it changes with the specific hosts under a therapy. Generally, a therapy is started by the small few dose more substantially than the optimal dose of a peptide. Then, it is increased by the dose by increasing little by little until the optimal effectiveness is acquired under the environment. Generally, as for this compound, it is most desirable to prescribe a medicine for the patient in the concentration criteria which generally acquire anti-viral effectiveness, without causing any harmful side effects harmful to ***** again. an internal use sake -- this compound or its salt which may be permitted in thrapeutics -- the weight per day of 1kg -- the range of 0.5-15mg -- a medicine is preferably prescribed for the patient in 0.5-5mg about the weight of 1kg. Although the compound of a formula 1 also has the above-mentioned variate in relation to generalized administration, it is 1micro per weight of 1kg g-100microg. A medicine is prescribed for the patient with a dose. Although the formula object indicated above is the effective and comparatively safe physic for the therapy of a HIV infectious disease, such formula object and other anti-viral physic, or possible collaboration administration with ** is not eliminated. Such other anti-viral physic or ** includes fusibility CD 4, zidovudine, didanosine, zalcitabine, phosphono formate 3 sodium, RIBABARIN, aciclovir, or anti-viral interferon (for example, alpha-interferon or interleukin-2).

[0030]

[Example] Hereafter, an example explains this invention in more detail. Especially the percentage or ratio of a solution shows the relation of capacity pair capacity, unless it refuses. Temperature is shown by Centigrade. a proton nuclear-magnetic-resonance (NMR) spectrum -- Bruker 200MHz; recorded on the spectrometer -- a chemical deviation (delta) -- ppm It is reported. The abbreviation used into the example Boc : tert - Butyloxy carbonyl; [BOP] : Tris (Benzotriazol-1-yloxy) Phosphonium hexafluorophosphate; (Dimethylamino) But : tert- Butyl; Bzl : benzyl; -- DIEA:diisopropyl ethylamine; -- DMF : Dimethylformamide; HEPES:N-2-hydroxyethyl piperazine-N'-2-ethane-sulfonic-acid;Et2O: -- diethylether;EtOAc: -- ethyl-acetate;EtOH: -- ethanol;HPLC: -- high-performance-liquid-chromatography;MeOH: -- methanol ;P h:phenyl; -- THF : Tetrahydrofuran;Z : include benzyloxycarbonyl.

[0031] The solution of 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-PIPERIJI Norian (3.0g, 14.9mmol) was cooled at 0 degree C during the manufacture THF (30ml) of an example 11-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenylthio) piperidine. Triethylamine (3.2ml, 1.5Eq) was added in this solution, and, subsequently the methyl-chloride sulfonyl (1.26ml, 1.1Eq) was added gradually. This reaction mixture was agitated in 0 degree C for 2 hours. Et2O (30ml) and H2O (20ml) were added, and the obtained mixture was agitated for 30 more minutes in 0 degree C. This mixture was diluted by Et2O (200ml). H2O, 10% aquosity citric acid, the saturated water solution (2X) of NaHCO3, and brine washed the organic layer continuously. Vacuum concentration of the organic layer was dried and (MgSO4) carried out, and 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-piperidino RUMECHIRU-sulfonate ester (4.0g, 96%) was obtained as a solid which wore the yellow taste. 1NMR (CDCl3) delta4.90 (m, 1H), 3.72 (ddd, J= 4.3, 6.5 or 13.5Hz, 2H), 3.32 (ddd, J= 4.3, 8.1 or 13.5Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0032] It was used without refining the above-mentioned methylsulfonate further, and :thiophenol (1.84ml, 17.9mmol) which manufactured the compound of a mark as follows was slowly added in 0 degree C to the suspension of NaF (334mg, 14.3mmol) in DMF (8ml). The solution of above-mentioned methyl SUHONETO (2.0g, 7.17mmol) in DMF (6ml) was added, and the obtained mixture was agitated in the room temperature for 18 (20-22 degrees C) hours. This mixture was diluted by Et2O and the aquosity NaOH of 1M (3X) and brine washed the organic layer continuously. The organic layer was dried (MgSO4) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (it is [SiO2, an eluate:EtOAc-hexane, 1:9, and] 1:6 behind) refined survival, and that the mark compound could be made into oily matter (1.82g, 86%), when it was left, it solidified. 1HNMR(CDCl3) delta7.48-7.2 (2m, 2H+3H), 3.97 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.80 (ddd, J= 3.8, 10.5 or 13.5Hz, 2H), 1.47 (S, 9H). A FAB mass spectrum, m/z:294(M+H)+.

[0033] The solution of the mark compound (3.57g, 12.2mmol) of 2d of examples and the example 1 in manufacture Et2O (60ml) of the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenylthio) piperidine-2-carboxamide was cooled at -78 degrees C. The N, N, N', and N'-tetramethylenediamine (4.6ml, 2.5Eq) was added in the solution which the above cooled, and, subsequently the 1.3Msec(s)-butyl lithium in a chloro hexane (12.0ml, 1.3Eq) was added gradually. This mixture was agitated in -78 degrees C for 3.5 hours. then, tert-butyl isocyanate (2.1ml, 1.5Eq) -- base -- it added quickly and the obtained reaction mixture was agitated for 40 minutes in -78 degrees C. This reaction mixture was quenched by the aquosity citric acid 10%, and, subsequently was made to warm to a room temperature. The organic layer was separated and Et2O extracted the virus for aquosity. The saturated water solution and brine of NaHCO3 wash the doubled organic layer, and it dried (MgSO4) and was made to evaporate under reduced pressure. Although flash chromatography (SiO2, an eluate: hexane-EtOAc, 6:1, and after that 4:1) refined survival and the mark compound was obtained as colorless oily matter (4.34g, 90%), it was solidified by leaving it. 1HNMR (CDCl3) delta -- 7.42 (m, 2H) and 7.28 (m --) 3H, 5.85 (double width s, 1H), and 4.43 (dd and J= -- 4.0 or 7.0Hz) 1H, 3.92 (ddd, J= 3.5, 5.0 or 13.5Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (ddd, J= 4.0, 11.5 or 13.5Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). A FAB mass spectrum, m/z:393(M+H)+.

[0034] The solution of 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-PIPERIJI Norian (5.2g, 25.9mmol) under manufacture DMF (20ml) of 3d of examples and the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(2-piperidinyloxy) piperidine-2-carboxamide, tert-butylidimethylsilyl chloride (4.07g, 1.05Eq), and an imidazole (2.7g, 1.5Eq) was agitated for 16 hours. After diluting by Et2O, H2O (2X), 10% aquosity citric acid, the saturated water solution of NaHCO3, and brine washed this solution continuously. The organic layer was dried (MgSO4) and concentration hardening by drying was carried out. survival -- WATERS(trademark) LC-500 preparative-chromatography equipment [2SiO2 column: -- HPLC which uses hexane-EtOAc (19:1), Millipore Corporation, and U.S. Massachusetts Milford] refined, and the 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butylidimethylsiloxy) piperidine (7.54g, 92%) was obtained. 1HNMR(CDCl3) delta3.87 (m, 1H), 3.61 (ddd,

$J = 3.5, 7.5$ or 13.0Hz , 2H), 3.24 (ddd, $J = 3.7, 8.0$ or 13.0Hz , 2H), 1.48 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). Then, according to the procedure of an example 2, d and the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine-2-carboxamide were obtained instead of the 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine except using the above-mentioned 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine. $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 5.70 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 2.7$ or 8.0Hz , 1H), 4.07 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.22 (ddd, $J = 5.4, 10.5$ or 13.5Hz), 1, 48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.1 and 0.08 (2s, 6H).

[0035] To the solution of the above-mentioned compound (700mg, 1.69mmol) in THF (10ml), the solution of 1M tetrabutylammonium fluoride in THF (2.15ml, 1.25Eq) was added. This reaction mixture was agitated for 30 minutes in the room temperature, and, subsequently it diluted by Et_2O , H_2O (2X) and brine (1X) washed the obtained mixture. The organic layer was dried (MgSO_4) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 , an eluate: hexane- EtOAc , 1:1) refined survival, and the carboxamide, d, and the 1-cis--N-tert-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-hydroxy piperidine-2-carboxamide (386mg, 76%) were obtained as a white solid. A FAB mass spectrum, m/z :301($\text{M}+\text{H}$)⁺. The diethyl azo dicarboxy rate (173microl, 1.5Eq) was added in the above-mentioned carboxamide (220mg, 0.73mmol) in benzene-THF (5:1 or 13ml), 4-nitro benzoic acid (244mg, 2.0Eq), and the cold solution (0 degree C) of triphenyl phosphine (288mg, 1.5Eq). The reaction mixture was agitated in the room temperature for 30 minutes for 3 hours in 0 degree C after that. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 , an eluate: hexane- EtOAc , 4:1) refined survival, and d containing about 25 - 30% of contamination (discharge product) and the 1-trans-N-tert-butyl-1-(butyloxy carbonyl)-4-(4-nitrobenzoyloxy)-2-carboxamide (280mg) were obtained. It was used in the following process, without refining all products further.

[0036] The product (404mg, 0.9mmol) of the latter in MeOH (9ml) and the mixture of K_2CO_3 (mg [28], 0.2Eq) were agitated in the room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure. It is survival CHCl_3 It is H_2O about the solution which dissolved in inside and was obtained. It washed, and it dried (MgSO_4) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 , an eluate: hexane- EtOAc , 1:1, and after that 1:2) refined survival, and d and the 1-trans-tert-butyl-1-(N-tert-butyloxy carbonyl)-4-hydroxy piperidine-2-carboxamide (194mg, 71%) were obtained. The solution of the compound (145mg, 0.48mmol) of the latter in benzene-THF (5:1 or 12ml), 2-hydroxypyridine (68mg, 1.5Eq), and triphenyl phosphine (187mg, 1.5Eq) was cooled at 0 degree C. The diethyl azo dicarboxy rate (114microl, 1.5Eq) was added in this solution. This mixture was agitated for 30 minutes in the room temperature for 1.5 hours in 0 degree C after that. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 , an eluate: hexane- EtOAc , 2:1) refined survival, and the mark compound of this example was obtained (70mg, 38%). $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.12, 7.43 and 6.85, and 6.62 (4m, 4H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

[0037] The mark compound (1.68g, 4.28mmol) of 4d of examples and the example 2 in manufacture CH_2Cl_2 (20ml) of the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenyl sulfonyl) piperidine-2-carboxamide and the mixture of 3-chloro peroxybenzoic acid (2.2g, 12.83mmol) were agitated in the room temperature for 18 hours. The obtained reaction mixture was quenched with 10% aquosity solution of a sodium sulfite, and, subsequently was diluted by EtOAc . An organic layer is separated and they are the saturated water nature solution of NaHCO_3 , and H_2O . And brine washed continuously, and it dried (MgSO_4) and condensed under reduced pressure. Solid survival was ground by hexane- EtOAc (18ml / 12ml), subsequently it collected on the filter paper, and the mark compound was obtained as a white solid (1.57g, 86%). 1.45 (s, 9H) $^1\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.90 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.0$ or 9.5Hz , 1H) and 3.88 (dt, $J = 5.4$ or 13.5Hz , 1H), 3.32-3.05 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). A FAB mass spectrum, m/z :425($\text{M}+\text{H}$)⁺. Except using 3-chloro peroxybenzoic acid of only the one-mol equivalent, d and the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenyl sulfinyl) piperidine-2-carboxamide were obtained according to the procedure of this example.

[0038] example 5 N-tert-butyl -1 -- the - [3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl]-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide (R1=H in which formula 1; X=Boc and B do not exist --) R2 =C3 (CH3) And the manufacture (a) d of Y=PhS, 1-cis--N-tert-butyl-4-(phenylthio) piperidine-2-carboxamide, The inside of :6N HCl / dioxane which manufactured the piperidine carboxamide of a formula 3 (C [3] (CH3) and Y of the inside of a formula and R2 are PhS(s)) as follows, Boc to which the piperidine carboxamide corresponds In a room temperature, agitate the protected derivative (3.04g, 7.76mmol), i.e., the mark compound of an example 2, for 20 minutes, and, subsequently to the bottom of reduced pressure,

concentration hardening by drying is carried out. The piperidine carboxamide of a request of a formula 3 (Y is among a formula and R2 is PhS in C (CH₃)₃) was obtained.

(b) The piperidine carboxamide of the latter in :EtOAc (50ml) which manufactured the mark compound of this example as follows, and the mixture of the 2-N aquosity NaOH (20ml) were agitated for 15 minutes in the room temperature. An organic layer is separated and it is H₂O of the minimal dose. And brine washed, it dried (MgSO₄) and evaporation to dryness was carried out under reduced pressure. The obtained oily matter was dried for about 45 minutes under the high vacuum. This oily matter was mixed with epoxide [of a formula 2], 3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-1, and 2(R)-epoxy-4-phenyl butane (2.45g, 9.36mmol) (refer to [above-mentioned / B.K. pewter]), and anhydrous [EtOH] (40ml). This mixture was heated under reflux for 18 hours. After adding the epoxide (600mg) of the amount of additions, this mixture was heated under reflux for 4 hours. Concentration hardening by drying of this mixture was carried out under reduced pressure. It is 34% to the isomer (polarity) of [1.46g and the request which refined the rough product by HPLC which uses WATERS(trademark) LC-500 preparative-chromatography equipment [2SiO₂ column:hexane-EtOAc (6:4), Millipore Corporation, and U.S. Massachusetts Milford], and obtained the mark compound as a white foamy object. A FAB mass spectrum, m/z:556(M+H)+.

[0039] According to the procedure of an example 5, the compound of others of a formula 1 (B does not exist among a formula but X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition) can be manufactured. For example Equivalent 3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-1 and 2(R)-epoxy-4-(4-fluoro phenyl) butane instead of 3(S)-(tert-butyloxy-carbonylamino)-1 and 2(R)-epoxy-4-phenyl butane By using it N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {(benzyloxycarbonyl) -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - (4-fluoro phenyl) -- butyl --} - 4 (R) - (phenylthio) - a piperidine-2(S)-carboxamide [FAB mass spectrum -- m/z: 608(M+H)+] is obtained. The example of others of such a compound is shown in Table I. the equivalent epoxide of a formula 2 which these examples are alike, respectively, sets and is shown in front Naka instead of the epoxide of the formula 2 given in an example 5 -- moreover, the equivalent piperidine carboxamide of the formula 3 shown in front Naka instead of the piperidine carboxamide of the formula 3 given in an example 5 is used.

[0040]

[Table 1]

Table I number A formula 2 Piperidine of a formula 3 Product : [N-tert-butyl-1-] epoxide Carboxamide 3 (S)-{(X)-amino} - {-- 2(R)-hydroxy-4-phenyl - Butyl}-Y-piperidine -2 (S) - The carboxamide X R1 R2 Y X/Y 1 Z H But Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-phenyl (558) * 2 Z H But Bzl Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-benzyl (572)

3 Z H But So₂Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R) - (Phenyl Sulfonyl)

(662)

4 Z H But SPh Benzyloxycarbonyl// 4- (R) - (Phenylthio) (590)

5 Z H But OPh Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-Phenoxy (574)

6 Z H But O- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pyridyl) (R) - (2-Pilus JINIRU Oxy-) (575)

7 Z H But SHIKUROHE Benzyloxycarbonyl// 4- KISHIRU (R)-Cyclohexyl (564)

8 Z H But S- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pilus JINIRU) (R) - (2-PIRIJI Nil Thio) (591)

9 Z H But S- (4- Benzyloxycarbonyl// 4- Pilus JINIRU) (R) - (4-PIRIJI Nil Thio) (591)

10 Z H But S- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pyrimidinyl) (R) - (2-Pyrimidinyl Thio) (592)

11 Z H But S - (4 6- Benzyloxycarbonyl//4- Dimethyl-2- (R)-(4, 6-Dimethyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl Thio) (620)

12 Z H But SCH₂Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-Benzyl Thio (604)

13 Z H But S-(4- Benzyloxycarbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(4-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl } Thio} (605)

14 Z H But S-(3- Benzyloxycarbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(3-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl } Thio} (605)

15 Boc H O But - (2- Tert- [Butyloxy Carbonyl// 4- Pilus JINIRU-] (R)- (2-Pilus JINIRU Methoxy)) Methyl (555)

16 Boc H But S-(2- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl } Thio} (571)

17 Boc H But O- (2- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Pyrimidinyl) (R) - (2-Pyrimidinyl Oxy-) Methyl (542)

18 Boc H But O-(4 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-2- (R)-{(4, 6-Dimethyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Oxy-} (570)

19 Boc H But O-(4-Methyl- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- 2-Pyrimidinyl) (R)-{(4-Methyl-2- Pyrimidinyl) Oxy-} (556)

20 Boc H But O-(2 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-4- (R)-{(2, 6-Dimethyl -4 - Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Oxy-} (570)

21 Boc H But S -(2 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-4- (R)-{(2, 6-Dimethyl-4- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl)- Thio} (586)

22 Boc H But S-(4- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Methyl-2- (R)-{(4-Methyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Thio} (572)

-----* -- observation (M+H) + by which the numeric value in the parenthesis after the name of each product was acquired from the FAB mass spectrum of the product it is .

[0041] Two approaches for manufacture of the compound of example 6 formula 1 (the inside of a formula and B are divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside R5 of a formula is as the above-mentioned definition)) are offered in this example. The 1st instantiation approach and example 6A are suitable for the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn it is except), and the 2nd instantiation approach and example 6B are suitable for the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn(s)). A: N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) -- - {-- N - (tert-butyloxy carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} - two -- (R) -- hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) -- (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) -- the carboxamide (formula 1; X= it Boc(s)) B=Val, R1 =H, and R2 =C (CH3)3 and the formula 1 (among a formula) in manufacture 6NHCl / dioxane of Y=PhS (10ml) X -- Boc it is -- B - - not existing -- R1 =H and R2 =C (CH3)3 And compound (1.14g, 2.04mmol) of Y=PhS, That is, the solution of the mark compound of an example 5 was agitated for 20 minutes in the room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. White solid survival was ground by Et2O, it collected on the filter paper, and it was made to dry and the corresponding amine by which deprotection was carried out was obtained as a hydrochloride (1.06g, 98%).

[0042] The latter compound (341mg and 0.645mmol) was dissolved into CH2Cl2 (3.5ml). DIEA (225microl, 1.29mmol), protected amino acid Boc-Val-OH (145mg and 0.667mmol), and BOP (342mg and 0.774mmol) were added in the above-mentioned salting in liquid. This reaction mixture is set to a room temperature, and it is 3.5. pH was maintained to 8 by inspecting periodically and adding DIEA if needed, carrying out time amount churning. Then, it is EtOAc about this reaction mixture. It dilutes and they are the saturated water solution (2X) of NaHCO3, and H2O. And brine washed continuously. This organic layer was dried (MgSO4) and it condensed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO2, an eluate: hexane-EtOAc, 1:1) refined the obtained survival, and the mark compound of the section A of this example was obtained as a white solid (338mg, 80%). A FAB mass spectrum and m/z:655.3+(M+H).

B: N-tert - butyl - one - {-- three -- (S) -- - {-- N - (tert-butyloxy carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} - two -- (R) -- hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (R) -- (phenylthio) -- a piperidine - two -- (S) -- the carboxamide (formula 1; X=Boc) B=Asn, R1 =H, and R2 =C3 (CH3) And manufacture of Y=PhS [0043] 1-hydroxy benzotriazol (1.97g and 14.57mmol) was added to the solution (0 degree C) with which N and N'-dicyclohexylcarbodiimide (2.4mmol in CH2Cl2 / ml, 6.7ml, and 16.08mmol) and THF (45ml) were cooled. This mixture was agitated for 15 minutes. The solution of the amine (3.30g, 7.24mmol) by which deprotection was carried out with which the mark compound of the example 5 in protected amino acid Boc-Asn-OH (3.38g and 14.57mmol) and DMF (40ml) corresponds was added to this mixture. (Cautions: This amine by which deprotection was carried out was obtained by changing that hydrochloride into that free base after that by the approach given in the 1st paragraph of example 6A.) To the room temperature, this mixture was warmed slowly and, subsequently was agitated for 18 hours. Then, it is EtOAc about this mixture. And it diluted by H2O. An organic layer is separated and they are the saturated water solution of NaHCO3, and H2O. And brine washed, it dried (MgSO4) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO2, eluate:CHCl3-MeOH, and 97.5:2.5) refined solid survival, and the mark compound of the section B of this example was obtained as a white solid (3.56g, 73%). A FAB mass spectrum and m/z:670(M+H)+.

[0044] According to the procedure of an example 6, the compound of others of a formula 1 (B is divalent radical-NHCHR5 C(O)- among a formula (the inside of a formula and R5 are as the above-mentioned definition), and R1, R2, and X and Y are as the above-mentioned definition) can be manufactured. It is

related with the section A of this example. For example, instead of the mark compound of an example 5 an example -- five -- indicating -- having had -- etc. -- an amount -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {(benzyloxycarbonyl) -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - (4-fluoro phenyl) -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- By using it N-tert-butyl - 1- {3(S)-{ {N-(benzyloxycarbonyl) valyl} amino} -2(R)-hydroxy-4-(4-fluoro phenyl) butyl --} -- a -4(R)- (phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide {mass spectrum -- m/z: 707(M+H)+} is obtained. The example of others of these compounds is shown in Table II. The formula 1 (among a formula) indicated by the example 6 in each of these examples Instead of the compound not existing, B is the formula 1 (among a formula) shown in front Naka of the equivalent. the starting material with which B does not exist -- using it --; (when it differs) -- again instead of the amino acid from which the publication in the example 6 was protected The amino acid from which formula PG-AA-OH (PG is an alpha-amino-acid protective group among a formula, and AA is the amino acid residue of formula NHCHR5 C (O) and (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition)) of the equivalent indicated in Table II was protected is used.

[0045]

[Table 2]

Table II number Inside of Table I of an example 6 Formula PG-AA-OH Product : [N-tert-butyl-1-] Starting material of a formula 1 It was protected. {3(S)-{ {N-PG- A number Amino acid AA} amino} -2(R)- Hydroxy-4-phenyl - Butyl}-Y-piperidine - The 2(S)-carboxamide ----- PG AA

PG-AA/Y ----- 1 1 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - () [phenyl-] Thio (689) * 2 1 Z Asn (benzyloxycarbonyl) - Asparaginyl//4(R)- (phenylthio) (704.3)

3 1 Boc Asn (Tert-Butyloxy KARUBO- Nil) Asparaginyl// 4 (R) - (Phenylthio) (670)

4 2 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Phenyl (657)

5 2 Z Ile (Benzylloxycarbonyl) - Isoleucyl//4(R)- Phenyl (671)

6 2 Z Asn (Benzylloxycarbonyl) - Asparaginyl//4(R)- Phenyl (672)

7 3 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Benzyl (671)

8 4 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (Phenyl- Sulfonyl) (721)

9 4 Z Asn (Benzylloxycarbonyl) - Asparaginyl//4(R)- (Phenyl Sulfonyl) (736)

10 5 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Phenoxy (673)

11 5 Z Asn (Benzylloxycarbonyl) - Asparaginyl//4(R)- Phenoxy (688)

12 6 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- Pilus JINIRU Oxy-) (674)

13 7 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4(R)- Cyclohexyl (663)

14 8 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- PIRIJI Nil Thio) (690)

15 9 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (4- PIRIJI Nil Thio) (690)

16 10 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- Pyrimidinyl Thio) (691)

17 11 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(4, 6- Dimethyl-2-Pyrimidinyl)- Thio} (719)

18 12 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (Benzyl- Thio) (703)

19 13 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(4- Pilus JINIRU Methyl) Thio} (704)

20 14 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(3- Pilus JINIRU Methyl) Thio} (704)

21 16 Z Val (Benzylloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{2- Pilus JINIRU Methyl Thio} (704)

* observation (M+H)+ by which the numeric value in the parenthesis after the name of each product was acquired from the FAB mass spectrum of a product it is .

[0046] Example 7 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- { -- N - (2- KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} - butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 2;X=2-KINORI nil carbonyl, B=Val, and R1 =H --) R2 =C3 (CH3) And the solution of the mark compound (167mg and 0.255mmol) of the section A of the example 6 in manufacture 6NHC1 / dioxane of Y=PhS (2.0ml) was agitated for 20 minutes in the room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The survival of a white solid was dried for 20 minutes under the high vacuum, and the corresponding amine by which deprotection was carried out was obtained as a hydrochloride. This salt was dissolved into CH2Cl2 (2ml). DIEA (89microl and 0.510mmol), 2-quinoline carboxylic acid (48.6mg and 0.280mmol), and BOP (135mg and 0.306mmol) were added in the solution of said salt. This mixture is set to a room temperature, maintaining pH of this reaction mixture to 8 by

inspecting periodically and adding DIEA if needed, and it is 3.5. Time amount churning was carried out. Then, it is EtOAc about this reaction mixture. It diluted and the saturated water solution (2X) of NaHCO₃, H₂O, and (2X) brine washed continuously. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 2:3) refined the obtained colorless oily matter, and the mark compound was obtained as a white solid (161mg, 89%). A FAB mass spectrum, m/Z:710(M+H)⁺. Although the procedure of the section B of an example 6 is followed when the procedure of an example 7 or starting material is the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn(s)) Respectively instead of the compound of the section A of an example 6, or the mark compound of an example 5 Formula 1 (the inside of a formula and B being divalent radical-NHCHR₅C(O)- (among a formula)) R5 it is as the above-mentioned definition -- the radical list for which X is usually used and of which N-protection was done -- R1 -- R2 Y uses the suitable compound of being as the above-mentioned definition. And again If the suitable carboxylic acid of formula X-OH (the inside of a formula and X are as the above-mentioned definition) is used instead of 2-quinoline carboxylic acid or amino acid Boc-Asn-OH (in the case of the section B of an example 6) by which deprotection was carried out, respectively The following compound of a formula 1 shown in Table III is obtained.

[0047]

[Table 3]

Table III number Product : [N-tert-butyl-1-{3(S)-{N-{PG-AA}-} Amino}-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl]-Y- The piperidine-2(S)-carboxamide ----- PG-AA/Y -----

- 1 (2-KINORI nil carbonyl) Asparaginyl//4(R)- Phenoxy (709) * 2 (2-KINORI nil carbonyl) Asparaginyl//4(R)- (phenyl sulfonyl) (757)

3 2-KINORI Nil Carbonyl Asparaginyl//4(R)- (Phenylthio) (725)

4 2-North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl Valyl//4(R)- (Phenylthio) (709)

5 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl asparaginyl//4(R)- (phenylthio) (724) * the numeric value in the parenthesis after the name of each product -- observation [of the mass spectrum of a product] (M+H)⁺ it is .

[0048] Example 8 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - {(2-pilus JINIRU methoxy) -- carbonyl --} -- the isoleucyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (B=Ile formula 1;X=2-pilus JINIRU methoxycarbonyl --) R1 =H, R2 =C3 (CH₃) And Y=PhS Manufacture N-tert-butyl-1-{3 (S) - amino -2 (R) - hydroxy-4-phenyl butyl}-4 (R) - phenyl piperidine -2 (S) - carboxamide -- {N-tert-butyl-1-{3(S)- (benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-phenyl piperidine-2(S)-carboxamide (compound 1 reference of Table I) 0.605mg -- } manufactured by the hydrogenolysis (5%Pd/C, MeOH1 atmospheric pressure, 2 hours) of (0.108mmol) was dissolved into DMF (1.6ml). Lithium salt [of N-{(2-pilus JINIRU methoxy) carbonyl} isoleucine] (32mg and 0.228mmol), 1-hydroxy benzotriazol (32mg and 0.237mmol), and N-ethyl-N'-{3-(dimethylamino) propyl} carbodiimide (45.4mg and 0.237mmol) was added in this solution. This mixture was agitated in the room temperature for 18 hours. Then, this reaction mixture was diluted by Et₂O, the saturated water solution (2X) and brine of H₂O and NaHCO₃ washed, and evaporation to dryness was dried and (MgSO₄) carried out. Flash chromatography (SiO₂, eluate:CHCl₃, MeOH, 97.5:2.5, and after that 95:5) refined the oily matter of the obtained yellow, and the mark compound was obtained as a white solid (58.7mg). A FAB mass spectrum and m/z:672(M+H)⁺.

[0049] Example 9 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- S --) - {-- N - {-- N - methyl - N - (2-pilus JINIRU methyl) -- amino --} -- carbonyl --} - the valyl --} - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 1;X=R₃ NR₄ C (O) (among a formula)) R₃ = (2-pilus JINIRU methyl) and R₄ =CH₃, and B=Val, R1 =H and R2 =C3 (CH₃) And the solution of the 1.9 M phosgene of the manufacture toluene (9.41ml and 17.89mmol) of Y=PhS was added to the suspension of H-Val-OCH₃ and HCl (1.0 g, 5.96mmol). Reflux heating of this reaction mixture is carried out under dry ice condensing plant for 2 hours, and it cools to a room temperature, and is nitrogen 1.5 It sprinkled violently time and, subsequently concentration hardening by drying was carried out. Toluene (5ml) was added to survival, concentration hardening by drying of the obtained solution was carried out, and (S)-2-isocyanate-3-methyl butanoic acid methyl ester was obtained. Under the high vacuum, it dried for 5 minutes and, subsequently this product was used in the following process. 1 NMR(CDCl₃) delta3.95- 3.94 (d, J= 3.82Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.04-1.02 (d, J= 6.8Hz, 3H), and 0.91-0.89 (d, J= 6.74Hz, 3H).

[0050] The top Norio product (471mg, 3.00mmol) was dissolved into toluene (5ml). Written} was added in

this solution N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amine {336mg, 3.00mmol(s), A. Fischer, "Can.J.Chem.", and 56 and 3059 (1978). It is the obtained mixture N2 In 90 degrees C, it agitated in the bottom for 16 hours. The solvent was evaporated, flash chromatography (SiO₂, eluate:EtOAc-MeOH, 24:1) refined survival, and N-{N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl)-amino} Carbonyl} valine} methyl ester (616mg, 73%) was obtained as orange oily matter. 1 NMR(CDCl₃) Delta8.58-8.55 (D, 1H) and 7.72-7.65 (T --) 1H, 7.29-7.19 (m, 2H), 6.20-6.05 (double width s, 1H), and 4.55 (s, 2H) and 4.45 -4.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H) and 3.04 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), and 1.0-0.92 (dd, 6H). About the solution of 1NLiOH (1.72ml;1.72mmol), they are dioxane (4ml) and H₂O. In the room temperature, it was added to the solution intense [inner (1ml) / said / naming] (400mg, 1.43mmol) and agitated over 3 hours through the syringe pump. This reaction mixture was agitated in the room temperature for 18 hours, and, subsequently carried out evaporation to dryness. Survival is pulverized and it is P2 O5. It dried under the high vacuum in the top, and the lithium salt of N-{N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} Carbonyl} valine was obtained (390mg, 100%). said lithium salt -- N-tert-butyl -1 -- according to coupling actuation of an example 8, coupling was carried out to the - {3(S)-amino-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2 (S)-carboxamide (manufactured by the hydrogenolysis of the compound 1 of Table II), and the mark compound of this example was obtained. A FAB mass spectrum and m/z:703(M+H)+.

[0051] Example 10 N-tert-butyl-1-{3(--S--) - -- {(2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two --(--R--) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four --(--R--) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} - a piperidine - two --(--S--) - the carboxamide (formula 1;X=(2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl --) B is R1 =H and R2 =C3 not existing (CH₃). It reaches and Y is Boc by the manufacture usual approach of thio (3-pilus JINIRU methyl). By removing a protective group N-Boc to which the product indicated as a compound 14 of Table I of an example 5 corresponds A derivative It converted to the corresponding primary amine, i.e., the N-tert-butyl-1-(3 (S) - amino-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl)-4(R)-{(3-pilus JINIRU methyl) thio} piperidine-2-carboxamide. Primary amine was isolated as a gestalt of the tris hydrochloride. A compound (154mg, 0.27mmol), a latter acetic acid (2, 6-dimethyl phenoxy) (55.1mg, 0.31mmol), and latter BOP (147mg, 0.33mmol) were mixed in anhydrous [DMF] (4ml). DIEA (185microl, 1.06mmol) was added to this mixture. This mixture was agitated for 10 minutes in the room temperature. Furthermore the DIEA (95microl, 0.55mmol) part was added, and the obtained mixture was agitated in the same temperature for 18 hours. This reaction mixture is diluted by EtOAc (25ml), and they are the saturated water solution of NaHCO₃, and H₂O. And brine washed continuously, and concentration hardening by drying was dried and (MgSO₄) carried out. ;(107mg, 64%) FAB mass spectrum and m/z:633(M+H)+ which refined survival with flash chromatography (inclination of eluate:0.1 %EtOH/EtOAc to SiO₂ and 5%EtOH/EtOAc), and obtained the mark compound as a solid of light yellow.

[0052] example 11 recombination HIV protease assay: -- enzyme: -- {structure pBRT1prt+, W.G. Farr Mary et al., "Science", 236, and 305 (1987) reference}: which expressed the HIV protease in E.coli according to the following procedure -- all solutions are aquosity solutions unless it refuses especially.

(i) fermentation pBRT1prt+ Luria-BERUTA which uses the E.coli cell containing a plasmid and contains the ampicillin of 100microg / ml -- nib -- it *****(ed) to the inoculation culture medium which consists of a loss. It incubated in 37 degrees C, moving a flask violently for 17 hours. In the generation flask to which the ampicillin of 100microg / ml was supplied including sterilization M9 broth, it *****(ed) by 1% (v/v) of concentration using the above-mentioned inoculation culture. The full capacity in each generation flask was 500ml among the Erlenmeyer flask of 2L. Optical density 0.6 (lambda= 540nm) In 37 degrees C, it incubated, moving a flask violently until it became corresponding cell concentration (with no dilution). The range of this time amount is usually 3 - 4 hours. Subsequently, 5mM isopropyl thiogalactoside (IPTG, research auger NIKUSU, U.S. Ohio Cleveland) is supplied to a flask, and it sets to the dilution it is 16 times whose cell concentration of this, and is optical density 0.2. Incubation was continued until it became. subsequently, a flask -- 1mM phenylmethyl sulfonyl fluoride (PMSF) -- supplying -- base -- it refrigerated at 4 degrees C quickly. The centrifugal separation in 4 degrees C recovered this bacterial cell. The obtained humid pellet was saved in -70 degrees C.

[0053] (ii) The extract of the enzyme of an assay grade and especially all the processes of the manufacture following were performed in 4 degrees C, unless it refused. the frozen cell -- the buffer solution A -- {-- 50mM tris (hydroxymethyl) aminoethane HCl;(tris - HCl and pH7.4)0.6mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); -- to 0.375 MNaCl, 0.2 %NonidetP-40;(BDH (trademark) KEMIKARUZU Limited, British pool) 1mMPMSF}, and the cell weight 1 section, the buffer-solution A9 section came out comparatively, and it added. ** sow soil (cerite 545 (trademark), a JON man building, a ROM pock, U.S. California) was added at a rate of the two sections to the humid cell weight 1 section. The obtained slurry was homogenized at high

speed (about 20,000 rpm) on the wearing (trademark) industrial use blender by the pulse for 8x 15 seconds. It is the pellet which collected the fragment/cerite of a cell (trademark) according to centrifugal separation, and was obtained to the humid solid 1 section Buffer-solution A4.5 It extracted by the above-mentioned homogenization approach using the section. The supernatant liquid obtained from both the homogenization process was doubled, fusibility protein was settled by adding solid (NH4) 2SO4, and 75% saturation of the last concentration was obtained. This mixture was violently moved for 60 minutes, and centrifugal separation recovered precipitate. the obtained pellet -- buffer-solution B {50mM tris-HCl and pH8;30mMNaCl; 1mMDL-dithiothreitol (DTT); -- 1mMEDTA;1mMPMSF;10% glycerol} -- it suspended in inside and dialyzed to the same buffer solution for 18 hours.

[0054] It was filled up with the aliquot of the dialyzed extract containing 150mg of protein on the sephadex A25 (trademark) anion exchange column (Pharmacia, salary the Sweden country rise) which has the floor dimension of 70cm length, and the path of 2.5 cm. a sample -- a line -- in the 10cm [/hour] rate of flow, it eluted in isocratic one with the buffer solution B. The fraction (see the publication about the following assay) including HIV protease activity was doubled, the protein of fusibility was precipitated by adding saturated water nature (NH4) 2SO4, and 85% saturation of ** (NH4) 2SO4 concentration was obtained. They are buffer-solution C{50mM2-(4-morpholino) ethane sulfonic acid (MES) and pH5.5 about the pellet which removed precipitating protein according to centrifugal separation, and was obtained.;150mMNaCl;1mMDTT;1mMEDTA;10% glycerol} It dissolved in inside. This precipitate was dialyzed to the buffer solution C for 18 hours, and, subsequently it froze in -70 degrees C. By the same approach as the approach of the above-mentioned publication of all crude extracts, it was made the aliquot containing 150mg of protein, and the chromatography refined. The last manufactures obtained from each batch are collected, and it is 34microL. It divided into the aliquot and saved in -70 degrees C. The divided substrate / part / mg had the specific activity of the HIV protease of 18.2mmol(s), and the last protein collected from the fermentation of 20L was 300mg typically.

[0055] Before use, the aliquot was diluted to 1/38 of the first concentration with the buffer solution (refer to following) (namely, enzyme operation solution).

Substrate: VSFNFPQITL-NH2 and MW1164 (clough SURIHHI et al., "Proc.Natl.Acad.Sci.USA" 86,807 (1989) reference) were used as a substrate. This substrate was set to stock 10mM in DMSO, and was saved at 4 degrees C. Before use, this stock was diluted with the buffer solution and 400micro of solutions M was obtained (namely, substrate operation solution).

Buffer solution: It is the solution which dissolved MES (100mM), KCl (300mM), and EDTA (5mM) into distillation H2O (90ml), and was obtained by the dark aquosity NaOH 5.5 It adjusted. It is H2O about the latter solution. It diluted, and was referred to as 100ml, and the buffer solution was obtained.

[0056] Procedure: (1) assay mixture is substrate operation solution 20microl and solution 10microl of the trial compound in 10%DMSO. And enzyme operation solution 10microl It manufactured by mixing. (2) This assay mixture was incubated for 30 minutes in 37 degrees C. (3) About reagin, it is 2% aquosity trifluoroacetic acid 200microl. It quenched by adding. (4) Assay mixture 100microl which it quenched ***** given to HPLC which uses Perkin-Elmer 3x3CRC8 column (no [PerkinElmer, Incorporated and U.S. Connecticut] work piece) by the gradual inclination in a part for 4ml/of the rates of flow separated the substrate and the product (namely, VSFNF and PQITL-NH2). The following passes, it comes out and this inclination is certain :0.0-0.5. 70%A/part and 30%B;

0.5-3.0 67%A/Part and 33%B;

3.0-5.0 20%A/Part and 80%B;

5.0-6.5 70%A/Part and 30%B;

(Above A is H2O It is inner 3mM sodium dodecyl sulfate / 0.05%H3PO4, and B is 0.05%H3PO4 among an acetonitrile) . Elution was supervised in 210nm. (5) The contrast which is assay mixture without a trial compound was given to processes 2-4 at coincidence.

[0057] Consideration of inhibition: The quantum of a division product and the parent substrate of survival was carried out according to the integral of the height of a peak, or a suitable HPLC peak. The enzyme inhibition of the :inversion (%) =(peak height [of the sum total / substrate of the peak height of a product or a peak area, and a product] or sum total of peak area) x100 trial compound which computed substrate inversion using the following relational expression was computed as follows.

The concentration 50 of the trial compound which brings about 50% inhibition of an inhibition (%) =100-(inversion of inversion (%) / contrast of assay mixture (%)) x100HIV-protease, i.e., IC, measured the inhibition percentage of :enzyme measured as follows about the min of three different concentration of a trial compound. Then, it determined on the graph by plotting the inhibition percentage of an enzyme [as

opposed to the concentration of a trial compound for IC50]. IC50 of some instantiation compounds of a formula 1 measured in recombination HIV protease HPLC assay is hung up over Table IV after the following example.

[0058] Adaptation [the following procedure used in order to screen the anti-virus effectiveness of the compound of example 12 formula 1 / assay / using the cell which was already reported by above-mentioned Harada and others and by which the HTLV-I transformation was carried out / plaque]. Since the rate which HIV reproduces in a cell with it was quick, the cell by which the HTLV-I transformation was carried out was used. 1. Dissolve a trial compound into dimethyl sulfoxide and carry out concentration in 5mg/ml. The obtained solution can be stored at 4 degrees C to use.

2. Dilute the obtained solution in RPMI1640 (Gibco Laboratories, U.S. Massachusetts Lawrence), and make it into 4 times of the last concentration examined. If it dilutes in RPMI1640, this solution will be used within 4 hours in cell culture assay.

3. This 4X solution (50microl) was added to 3 section well of the flat bottom fine titration plate of 96 wells. RPMID (50microl) is added also to a contrast well.

4. RPMI1640(pH=7.2) 50microL by which the HEPES buffer was carried out inner C -- the fetal calf serum (FCS) and 12.5microl/ml gentamycin (perfect medium) by which the heat inactive compound was carried out 10% are added to all wells 8166 cells (5x104).

5. Perfect-medium 100microl The H9-/HTLV-IIIB stock (saved in liquid nitrogen as cell culture supernatant liquid in 50%FCS) of inner 50 time TCID50 is added to all wells. The infection titration value of a virus stock is the same as what was beforehand determined by the dilution terminal point on C8166 cell. The titration value of a stock is stable for 6 to 12 hours, when saved in -193 degrees C.

6. Subsequently, they are 37 degrees C and 5%CO2 about a fine titration plate. It puts on level shelving of the incubator made humid for 72 hours.

[0059] 7. Subsequently, remove a plate and measure the core of the syncytium in each well with a low power phase optical microscope. Each cluster of the cell which shows the proof of formation of some syncytiums is measured as one core of syncytium. A contrast well has the core of the syncytium of 25-75 for every well.

8. Compute the inhibition percentage of syncytial formation by the following formula.

Inhibition (%) = $100 \times \frac{(\text{syncytium core in the syncytium core} - \# \text{ trial well in} \# \text{ contrast well})}{(\text{syncytium core in} \# \text{ contrast well})}$

the concentration 50 of the trial compound which brings about 50% inhibition of syncytial formation, i.e., EC, plots on a graph the inhibition percentage by which the serial dilution technique of the operation solution of a process 3 was used, and the syncytial formation to the trial compound of various concentration was observed -- un--- a line -- it is determined using regression analysis. It was obtained from the recombination HIV protease HPLC assay of an example 10, and (namely, IC50 (nM)) the result of the assay of the instantiation compound of the formula (namely, EC50 (nM)) 1 obtained from the plaque assay of an example 11 is shown in the following table IV. Note that EC50 is not measured about some of compounds shown all over Table IV (ND).

[0060]

[Table 4]

Table IV Number Compound IC50 EC50 (nM) (nM)

----- 1 N-tert-butyl-1-{3(S)-(benzyl- 9.5 ND oxy carbonyl amino)-2(R)- hydroxy-4-(4-fluoro phenyl)- butyl}-4(R)-(phenylthio)- Piperidine-2(S)-carboxamide (it indicates in the example 5) 2 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 400 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 1 of Table I) 3 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 460 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Benzyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 2 of Table I) 4 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 30 1400 Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Sulfonyl - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 3 of Table I)

[0061]

5 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 10 800 Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenylthio - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 4 of Table I)

6 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 53 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table I)

7 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 2100 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Cyclohexyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 7 of Table I)

8 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.9 --' 13 -- -- Benzylloxycarbonyl -- Valyl --} -- Amino --} - -- Two -- (-- R --) - Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2 (S)-Carboxamide (Compound 1 of Table II)

9 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- Four -- -- 43 -- (Benzylloxycarbonyl) -- Asparaginyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 2 of Table II)

[0062]

10 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.1 -- -- 90 -- (Benzylloxycarbonyl) -- Valyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-Phenyl Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 4 of Table II)

11 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.7 -- -- 700 -- (Benzylloxycarbonyl) -- Isoleucyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-Phenyl Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table II)

12 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 6.3 150 (Benzylloxycarbonyl)- Asparaginyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 6 of Table II)

13 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 4.1 40 (Benzylloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 7 of Table II)

14 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.3 40 (Benzylloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 8 of Table II)

[0063]

15 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.9 1270 (Benzylloxycarbonyl)- Asparaginyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 9 of Table II)

16 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.7 150 (Benzylloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 10 of Table II)

17 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.5 42 (Benzylloxycarbonyl)- Asparaginyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 11 of Table II)

[0064]

18 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 1.8 56 (Benzylloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(2-Pilus JINIRU Oxy)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 12 of Table II)

19 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 8 200 (Benzylloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Cyclohexyl Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 13 of Table II)

20 N-tert-Butyl-1-{2 Phenyl [(R)- 3.1 12 Hydroxy-4-] -3 (S) - [] -- {(N- (2-KINORI Nil Carbonyl)) Valyl} amino} butyl}-4(R)- (phenylthio) Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (mark compound of an example 7)

21 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 5.4 15 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- { (N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyl} Amino} Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 1 of Table III)

22 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 4.7 450 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- { (N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyl} Amino} Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 2 of Table III)

[0065]

23 N-Tert-Butyl-1-{2(R)- 1.8 10 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- { (N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyl} Amino} Butyl} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 3 of Table III)

24 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 2.3 [16 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)-] { (N-(2-North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl)- Valyl} Amino} Butyl} -4(R)- (Phenylthio) Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 4 of Table III)

25 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (-- R --) - -- 1.9 -- -- 33 -- -- Hydroxy One - Three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2- North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl) - -- Asparaginyl --} -- Amino --} - Four - -- Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (Phenylthio) Piperidine - 2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table III)

26 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - -- 3.5 -- -- 24 -- -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - (4-Fluoro Phenyl) - -- Butyl --} - Four -- (-- R --) - (Phenylthio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (it Indicates in the Example 6)

[0066]

27 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (-- R --) - -- 4.9 -- -- 500 -- -- Hydroxy Ones - Four - Phenyl - Three -- (- S --) - -- {-- N - {(2-Pilus JINIRU-Methoxy) - -- Carbonyl --} -- Isoleucyl --} -- Amino --} - -- Butyl --} - Four -- (-- R --) - Phenyl -- Piperidine - -2(S)-Carboxamide (Mark Compound of Example 8)

28 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 16 500 (Benzylloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(2-PIRIJI Nil Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 8 of Table I)

29 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 8 140 (Benzylloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(4-PIRIJI Nil Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 9 of Table I)

30 N-tert-Butyl -1 - {3(S)- 19 822 (Benzylloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(2-Pyrimidinyl- Thio) Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 10 of Table I)

[0067]

31 N-tert - Butyl-1-{3(S)- 12 290 (Benzylloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(4, 6-Dimethyl- 2-Pyrimidinyl Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 11 of Table I)

32 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 10 ND (Benzylloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(Benzyl Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 12 of Table I)

33 N-tert - Butyl - {-- Three -- (S) -- 3.2 -- 11 -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (R) - Hydroxy One - -- Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (2-PIRIJI Nil Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 14 of Table II)

34 N-tert - Butyl - {-- Three -- (S) -- 2.5 -- 11 -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (R) - Hydroxy One - -- Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (4-PIRIJI Nil Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 15 of Table II)

[0068]

35 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (S) -- 3.7 -- 15 -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (R) - Hydroxy One - -- Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (2-Pyrimidinyl Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 16 of Table II)

36 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (S) -- 3.0 -- Nine -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (R) - Hydroxy One - -- Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (4, 6-Dimethyl-2-Pyrimidinyl Thio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 17 of Table II)

37 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (S) -- 2.3 -- Seven -- {-- {-- N - (Benzylloxycarbonyl) - -- Valyl -} -- Amino --} - Two -- (R) - Hydroxy One - -- Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (Benzyl Thio) - Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 18 of Table II)

38 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (S) -- 4.3 -- 14 -- Hydroxy One - Three -- (S) - {-- N - {-- N - Methyl - N - (2-Pilus JINIRU Methyl) - -- Amino --} -- Carbonyl --} - Valyl --} - Four - -- Phenyl -- Butyl --} - Four -- (R) - Phenylthio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Mark Compound of Example 9)

The compound of others of the formula 1 manufactured by the approach of a publication in a ----- book specification is shown in Tables V, VI, and VII with EC50 (nM) as a result of being obtained from IC50 (nM) as a result of being obtained from the data of the property-ized mass spectrum, and the recombination HIV protease HPLC assay of an example 11, and the plaque assay of an example 12.

[0069]

[Table 5]

Table V number Formula N-tert-butyl-1-{2(R)- FAB/MS IC50 EC50 Hydroxy-4-phenyl -3 (S) - (m/z) (nM), (nM) { {N-(2-KINORI nil carbonyl)- (M+H) + Valyl} amino} butyl}-Y-piperidine - 2-carboxamide (Y is shown below among a formula) a passage -- it is -- compound of the formula 1 which it has -----

----- 1 4 (R) -(2-pyrimidinyl thio) 712 3.6 7 2 4(R)-{(4-pilus JINIRU methyl)- 725 2.8 4 thio} 34 (R) -(2-pilus JINIRU methoxy) 709 3.9 244 4(R)-{(4 6 - dimethyl-2- 740 2.7 8 pyrimidinyl) thio}

5 4(R)- (4-PIRIJI Nil Thio) 711 1.5 3 6 4(R)- (2-PIRIJI nil thio) 711 1.9 4 7 4(R)-phenoxy 694 3.4 14 8 4 (R)-{(3-pilus JINIRU methyl)- 725 2.2 3 thio}

9 4(R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- 725 4.2 5 Thio}

10 4(R)- (2-Pyrimidinyl Oxy-) 696 4(R)- {3.2 (4) 25 11 [6-dimethyl-2-] 724 4.0 20 pyrimidinyl oxy-} 4(R)- {12 () [4-methyl-2-] 710 4.5 44 Pyrimidinyl oxy-} 13 4(R)-{(2 6 - dimethyl-4- 724 3.6 17 pyrimidinyl) oxy-}

14 4(R)- (Phenyl Sulfonyl) 756 2.9 23 15 4(R)-{(4-Fluoro Phenyl)- 712 2.6 22 Oxy-}

16 4(R)- (4-Pilus JINIRU Methoxy) 709 4.2 22 17 4(R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- 757 2.4 33 Sulfonyl}

18 4(R)-{(3-Pilus JINIRU Methyl)- 757 1.8 67 Sulfonyl}

19 4(R)-{(4-Pilus JINIRU Methyl)- 757 4.6 73 Sulfonyl}

20 4(R)- (2-Pilus JINIRU Sulfonyl) 743 1.7 13 21 4(R)- (4-Pilus JINIRU Sulfonyl) 743 1.7 25 22 4(R)-{(2 6 - Dimethyl-4- 740 2.4 11 Pyrimidinyl) Thio}

23 4(R)-{(4 - Methyl-2- 726 2.8 16 Pyrimidinyl) Thio 24 -- 4(R)-(3-Pilus JINIRU Methoxy) 709 3.7 53 -----

----- [0070]

[Table 6]

front VI number formula N-tert-butyl -1 -{2(R)- FAB/MS IC50 EC50 -- hydroxy-4-phenyl-3(S)- (m/z) (nM), (nM)

{ {N-(2-KINORI nil carbonyl)- (M+H) + B} amino} butyl}-Y-piperidine - 2-carboxamide (B and Y among a formula) the following -- being shown -- the compound of the formula 1 which it has -- -----
 ----- B Y ----- 1 -tert-butyl - 4(R)- (phenyl- 724 3.0 12 glycyl thio)
 2 Asparaginyl 4(R)-{(4 6- 755 2.2 42 Dimethyl-2-PIRIMI- JINIRU)} Thio 3 Asparaginyl 4 (R) - (2-PIRIMI 727 2.1 60 -JINIRUCHIO)
 4 - (N4-MECHI- 4(R)-Phenoxy 723 3.7 13 RU) ASUPARAGI - Nil 5 -Tert-Butyl - 4(R)-{(3-Pilus- 740 2.2 8 Glycyl JINIRU Methyl) Thio}
 6 Threo Nil 4 (R) - (Phenyl- 744 2.6 61 Sulfonyl)
 7 -Tert-Butyl - 4 (R) - (4-PIRIJI- 757 2.1 29 Glycyl Nil Sulfonyl)
 8 -Tert-Butyl - 4 (R) - (2-PIRIJI- 757 2.9 44 Glycyl Nil Sulfonyl)
 ----- [0071]

[Table 7]

table VII number formula N-tert-butyl -1-{3 {[(S)- FAB/MS IC50 EC50] {X} amino}-2(R)-hydroxy- (m/z) (nM) (nM)

4-phenyl butyl}-Y-piperidine - (M+H) + - 2(S)-carboxamide (it reaches X among a formula) Y -- the following -- being shown -- the compound of the formula 1 which it has -- ----- X
 Y ----- 1* (2, 6-G 4(R)-{(3- 633 2.7 35 methyl FENO- pilus JINIRU methyl)- KISHI-acetyl thio})

2 2, 4, 6- 4 (R) - (4- 633 3.7 47 Trimethyl FENO- PIRIJI Nil Thio)

KISHI acetyl 3 Phenoxy - 4 (R) - (4- 591 34 ND acetyl PIRIJI nil thio)

4 2, 6-G 4 (R) - (4- 619 3.1 20 Methyl FENO- PIRIJI Nil Thio)

KISHI-acetyl 5 (2-methyl- 4(R)-(4- 605 6.2 140 phenoxy)- PIRIJI nil thio)

Acetyl 6 (2, 4-G 4(R)-(4- 629 5.4 340 chlorophenyl)- PIRIJI nil thio)

Carbonyl 7 (2, 5-G 4(R)-(4- 629 9.8 360 chlorophenyl)- PIRIJI nil thio)

Carbonyl (2, 6-G 4(R)- (4- 597 14 340 fluoro- PIRIJI nil thio)) 8

Phenyl - (5-fluoro- 4(R)- (4- 593 6.8 ND 2-methyl- PIRIJI nil thio)) Carbonyl 9

Phenyl - Carbonyl ----- [0072] * The manufacture approach of the compound number 1 is indicated by the example 10.

As an example of others of the compound of a formula 1 The following it can mention -- : -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (S) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- four - (4-fluoro phenyl) - two -- (R) - hydroxy one - three -- (S) - {-- N - (2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - (2-pyrimidinyl thio) -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-pilus JINIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - phenoxy -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (R) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (S) - {-- N - (2-pilus JINIRU carbonyl) -- the asparaginyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (R) - phenoxy -- a piperidine - two -- (S) - the carboxamide .

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-073004
 (43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.CI.

C07D211/60
 A61K 31/44
 A61K 31/445
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 C07D401/12
 C07D401/14
 //C07D401/12
 C07D211:00
 C07D215:00)
 (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D213:00)
 (C07D401/14
 C07D211:00
 C07D213:00
 C07D215:00
 C07D239:00)

(21)Application number : 05-054142

(71)Applicant : BIO MEGA BOEHRINGER INGELHEIM RES INC

(22)Date of filing : 15.03.1993

(72)Inventor : ANDERSON PAUL GATES
 SOUCY FRANCOIS
 YOAKIM CHRISTIANE
 LAVALLEE PIERRE
 BEAULIEU PIERRE L

(30)Priority

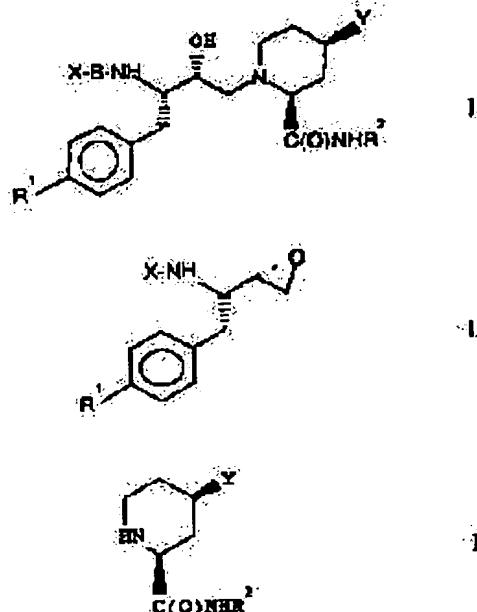
Priority number : 92 850716 Priority date : 13.03.1992 Priority country : US

(54) SUBSTITUTED PIPECOLINIC ACID DERIVATIVE AND HIV PROTEASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain substituted pipecolinic acid derivatives useful for treatment of HIV infections, inhibiting the activity of HIV protease and suppressing cytopathogenic effects induced by HIV in human cells.

CONSTITUTION: This compound of formula I [X is R3OC(O), R3C(O) or R3NR4C(O) (R3 is alkyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or the like; R4 is H or alkyl) or the like; B is absent or NHCHR5C(O) (R5 is alkyl, cycloalkyl, phenylmethyl or the like); R1 is H, halogen, OH, alkyl or alkoxy; R2 is alkyl; Y is alkyl, cycloalkyl, phenyl or W(CH2)nZ (W is O, S, SO or SO2; Z is alkyl, substituted phenyl or the like; n is 0 or 1) or the like] e.g. N-tert-butyl-1-[3(S)-benzyloxycarbonylamino]-2-(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-4(R)-phenylpiperidine-2(S) carboxamide is obtained, when B is absent, by reaction of a compound of formula II with a compound of formula III.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73004

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 211/60		9165-4C		
A 61 K 31/44	ADY	9360-4C		
31/445	AED	9360-4C		
31/47		9360-4C		
31/505		9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全32頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-54142

(22)出願日 平成5年(1993)3月15日

(31)優先権主張番号 07/850716

(32)優先日 1992年3月13日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 593048250

バイオーメガ ベーリングサー イングルハイム リサーチ インコーポレイテッド
カナダ エイチ7エス 2ジー5 ケベック ラヴァル リュー キュナール 2100

(72)発明者 ポール ケイツ アンダーソン
カナダ エイチ8ワイ 3エム8 ケベック ピエールフォンズ エドワード ヒギンズ 4130

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

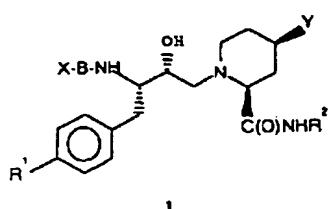
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換ビペコリン酸誘導体及びHIVプロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【構成】式1

【化1】



り誘導される細胞病原性効果を抑制する。このような特性を有しているので、本化合物はHIV感染症を撃退するためには有効である。

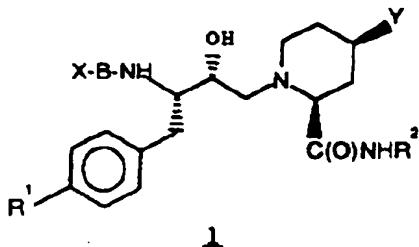
(式中、Xは末端基、例えばアリールオキシカルボニル、アルカノイルまたは任意に1または2置換されたカルバモイルであり；Bは存在しないか、またはアミノ酸残基、例えばVal またはAsn であり；R¹ は水素または環置換基、例えばフッ素またはメチルであり；R² はアルキルであり；及びYは環置換基、例えばフェノキシ、2-ビリジニルメトキシ、フェニルチオまたは2-ビリジニルチオである)で示される化合物が開示されている。

【効果】本化合物は、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)プロテアーゼの活性を阻害し、ヒト細胞中のHIVによ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1

【化1】



で示される化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。〔ただし、式中、

Xは、R³ OC (O)、R³ C (O) またはR³ NR' C (O) であり（式中、R³ は、

(i) 低級アルキル、

(ii) 低級シクロアルキル、

(iii) フェニル；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または2つの置換基のそれぞれが独立して低級アルキルもしくはハロゲンである2置換されたフェニル、

(iv) フェニル（低級）アルキルまたはその芳香族部分がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル（低級）アルキル、

(v) 1-ナフチルまたは2-ナフチル、

(vi) (Het)または(Het)-（低級アルキル）（式中、Het は、窒素、酸素及びイオウから選択された1または2のヘテロ原子を含む5または6員の1価の複素環基を示す）または

(vii) 2-キノリニルまたは3-キノリニルであり、及びR' は、水素または低級アルキルである）；またはXは、R³ OCH₂ C (O) であり（式中、R³ は、フェニルまたは各置換基が独立して低級アルキルもしくはハロゲンである1置換、2置換または3置換されたフェニルである）；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR' C (O) -であり（式中、R' は低級アルキル；低級シクロアルキル；（低級シクロアルキル）-（低級アルキル）；フェニルメチル；またはヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシであり；R² は、低級アルキルであり；及びYは、低級アルキル；低級シクロアルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；フェニルメチルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニルメチルであり；またはY

は、W (CH₂)_n Z である（式中、Wは、オキソ、チオ、スルフィニルまたはスルホニルであり、Zは、低級アルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または(Het) であり（式中、(Het)は、上記定義の通りである）；nは、0または1である。）

【請求項2】 式中、Xは、R³ OC (O)、R³ C (O) またはR³ NR' C (O) であり（式中、R³ は、低級アルキル、フェニル、2、4-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、2、4-ジクロロフェニル、2、5-ジクロロフェニル、2、6-ジフルオロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、フェニル（低級）アルキル、フェニル（低級）アルキル（フェニル部分の4位がクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチルもしくはメトキシにより置換されている）、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、4-ビリジニル、2-ビリジニルメチル、4-チアゾリルメチルまたは2-キノリニルであり、R' は水素または低級アルキルである）；またはXは、R³ OCH₂ C (O) であり（式中、R³ は、フェニルまたは2、4及び6位からなる群から選択される1の位置もしくは複数の位置において低級アルキルもしくはハロゲンにより1、2もしくは3置換されたフェニルである）；Bは、存在しないかまたは2価の基-NHCHR' C (O) -であり（式中、R' は、低級アルキルまたはヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹ は、水素、塩素、臭素、フッ素であり；R² は、1-メチルエチル、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、低級シクロアルキル、フェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、フェニルメチル、（4-フルオロフェニル）メチルまたは（4-メチルフェニル）メチルであり；またはYは、W (CH₂)_n Z であり（式中、W及びnは上記定義の通りであり、Zは低級アルキル、フェニル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、3-ビリジニル、4-ビリジニル、4-チアゾリル、2-ビリミジニル、4-メチル-2-ビリミジニル、4、6-ジメチル-2-ビリミジニルまたは2、6-ジメチル-4-ビリミジニルである）請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項3】 式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、（2、6-ジメチルフェニル）カルボニル、（2、4-ジクロロフェニル）カルボニル、（2、5-ジクロロフェニル）カルボニル、（2、6-ジフルオロフェニル）カルボニル、（5-フルオロ-2-メチルフェニル）カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、（4

—クロロフェニル) メトキシカルボニル、(4-ヒドロキシフェニル) メトキシカルボニル、(4-メトキシフェニル) メトキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、1-ナフタレンカルボニル、2-ナフタレンカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ) カルボニル、2-キノリニルカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-(2-ビリジニルメチル) アミノカルボニル、N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル) アミノカルボニル、フェノキシアセチル、(2-メチルフェノキシ) アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ) アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ) アセチル、(2、4、6-トリメチルフェノキシ) アセチル、(4-クロロフェノキシ) アセチルまたは(4-フルオロ-2、6-ジメチルフェノキシ) アセチルであり；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR¹C(O)-であり(式中、R¹は、1-メチルエチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-ヒドロキシエチル、(メトキシカルボニル) メチル、(エトキシカルボニル) メチル、(アミノカルボニル) メチルまたは{(メチルアミノ)カルボニル} メチルであり；R¹は、水素またはフッ素であり；R²は、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、シクロヘキシル、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、(4-メトキシフェニル) メチル、2-メチルプロポキシ、フェノキシ、2-ビリジニルオキシ、3-ビリジニルオキシ、4-ビリジニルオキシ、2-ビリミジニルオキシ、(4-メチル-2-ビリミジニル) オキシ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル) オキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル) オキシ、ベンジルオキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、4-チアゾリルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4-メチル-2-ビリミジニル) チオ、(2、6-ジメチル-2-ビリミジニル) チオ、ベンジルチオ、ベンジルスルフィニル、ベンジルスルホニル、(2-ビリジニルメチル) チオ、(3-ビリジニルメチル) チオまたは(4-ビリジニルメチル) チオである請求項2に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

たはフッ素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル) オキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル) チオ、(2-ビリジニルメチル) チオ、(3-ビリジニルメチル) チオまたは4-(ビリジニルメチル) チオである請求項3に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項5】 式中、Xは、(2-メチルフェノキシ) アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ) アセチルまたは(2、4、6-ジメチルフェノキシ) アセチルであり；Bは存在せず；R¹は水素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル) チオ、(2-ビリジニルメチル) チオ、(3-ビリジニルメチル) チオまたは(4-ビリジニルメチル) チオである請求項3に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項6】 N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルブチル)-4(R)-ベンジルビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルスルホニル)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

5

6

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-パリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4(R)-(2-ビペリジニルオキシ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-パリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4(R)-シクロヘキシリビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

10 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ { (N-(2-キノリニルカルボニル)パリル)アミノ} ブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル} アミノ} ブチル} -4(R)-フェノキシビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル} アミノ} ブチル} -4(R)-(フェニルスルホニル)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

20 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル} アミノ} ブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル} アミノ} ブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

30 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-ナフタレニルカルボニル)パリル} アミノ} ブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-3(S)-{ {N-(2-ナフタレニルカルボニル)アスパラギニル} アミノ} -4-フェニルブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-パリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル} -4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-{(2-ビペリジニルメトキシ)カルボニル} イソロイシル} アミノ} ブチル} -4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(ベンジルオキシカルボニル)アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4(R)-(2-ビペリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

50

N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジンルチオ)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-(2-ビリミジニルチオ)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-(4、6-ジメチル-2-ビリミジニルチオ)ビペリシン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-(ベンジルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-バリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4(R)-(2-ビリジニルチオ)ビペリシン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-パリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ピリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-バリル} アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(2-ピリミジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-パリル} アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4、6-ジメチル-2-ピリミジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-(ベンジルオキシカルボニル)-バリル} アミノ} -2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4(R)- (ベンジルチオ) ピベリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-3(S)-{N-[N-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミノ]カルボニル}バリル}-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビリミジニルチオ)ビペリシン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-ピリジニルメチル)チオ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル)アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビリジニルメトキシ)ピベリジン-2-カルボキサミド、

10 N-tert-ブチル-1-(2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ)ブチル)-4(R)-{(4,6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ)ブチル)-4(R)-(2-ビリジニルチオ)ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル-4(R)-フェノキシ-ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル-4(R)-{(3-30ビリジニルメチル)チオ}ビペリジン-2-カルボキサミド。

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル) バリル} アミノ} ブチル}-4(R)-{ (2-ピリジニルメチル) チオ} ピベリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)パリル]アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビリミジニルオキシ)ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(4,6-ジメチル-2-ビリミジニル)オキシ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル)アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-メチル-2-ピリミジニル)オキシ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

9

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル-4(R)-{(2,6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(フェニルスルホニル)ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-フルオロフェニル)オキシ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(4-ビリジニルメトキシ)ビペリジン-2-カルボキサミド、N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(2-ビリジニルメチル)スルホニル}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(3-ピリジニルメチル)スルホニル}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-ピリジニルメチル)スルホニル}ビペリシン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビリジニルスルホニル)ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル-4(R)-(4-ビリジニルスルホニル)ペペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル-4(R)-{(2,6-ジメチル-4-ビリミジニル)チオ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-(2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボ

10

ニル) バリル} アミノ} プチル} - 4 (R) - { (4-メチル-2-ピリミジニル) チオ} ピペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(3-ビリジニルメトキシ)ビペリジン-2-カルボキサミド。

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)-tert-ブチルグリシル}アミノ}ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリシン-2-カルボキサ

in the same way as the μ in the μ -calculus.

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル]アミノ}ブチル}-4(R)-{[4、6-ジメチル-2-ビリミジニル]チオ}ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(2-ビリミジニルチオ)ビペリシン-2-カルボキサミド}.

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)-N⁴-メチル)-アスパラギニル}アミノ}ブチル}-4(R)-フェノキシ-ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)-tert-ブチルグリシル} アミノ} ブチル}-4(R)-{ (3-ビリジニルメチル) チオ} ピベリシン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)スレオニル}アミノ}ブチル}-4(R)-(フェニルスルホニル)ピペリジン-2-カルボキサミド、
N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-

フェニル-3(S)-{ {N-(2-キノリニルカルボニル)-tert-ブチルグリシル} アミノ} ブチル} -4(R)-(4-ピリジニルスルホニル) ピベリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)-tert-ブチルグリシル]アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビリジニルスルボニル)ビペリジン-2-カルボキサミド、

ボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2,4,6-トリメチルフェノキシ)-アセチル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({フェノキシアセチル)アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2-メチルフェノキシ)アセチル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2,4-ジクロロフェニル)カルボニル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2,5-ジクロロフェニル)カルボニル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(2,6-ジフルオロフェニル)カルボニル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド及びN-tert-ブチル-1-{3(S)-{({(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミドからなる群から選ばれる請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩及び薬学的に許容され得る担体を含む薬学的組成物。

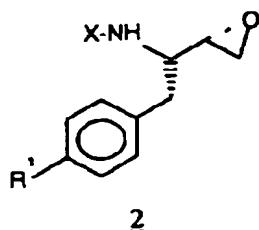
【請求項8】 有効量の請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩をヒトに投与することを含む、ヒトのHIV感染症を治療する方法。

【請求項9】 抗HIV有効量の請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩によってヒトの細胞を処理することを含む、ヒトの細胞をHIV病原体から保護する方法。

【請求項10】 下記工程：

(a) 式2

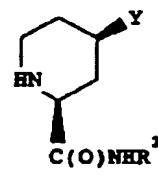
【化2】



2

(式中、X及びR¹は、請求項1において定義した通りである)のエポキシドと、式3

【化3】

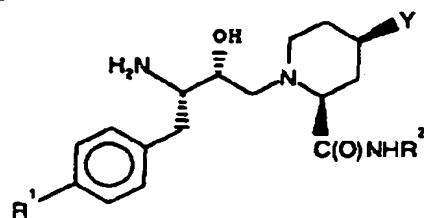


3

(式中、R²及びYは、請求項1において定義した通りである)のビペリジンカルボキサミドとを反応させて、式1(式中、X、R¹、R²及びYは、上記定義の通りであり、Bは存在しない)の対応する化合物を得るか；または

(b) 式4

【化4】

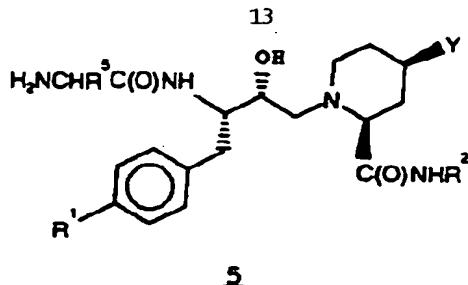


4

(式中、R¹、R²及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、カルボン酸X-OH(式中、Xは、上記定義のR³C(O)またはR³OCH₂C(O)である)の反応性誘導体とを反応させて、式1(式中、Xは上記定義のR³C(O)またはR³OCH₂C(O)であり、R¹、R²及びYは上記定義の通りであり、Bは存在しない)の対応する化合物を得るか；または

(c) 式4(式中、R¹、R²及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、式X-NHCHR⁵COOH(式中、X及びR⁵は、請求項1の定義の通りである)のα-アミノ酸とを、カップリング剤の存在下でカップリングして、式1(式中、X、R¹、R²及びYは、上記定義の通りであり、Bは、2価の基-NHCHR⁵C(O)-である(式中、R⁵は上記定義の通りである))の対応する化合物を得るか；または (d) 式5

【化5】



(式中、R¹、R²、R³及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、カルボン酸X-OH(式中、Xは、上記定義のR³C(O)またはR³OC₂H₅C(O)である)の反応性誘導体とを反応させて、式1(Xは、上記定義のR³C(O)またはR³OC₂H₅C(O)であり、R¹、R²及びYは、上記定義の通りであり、Bは2価の基-NHCHR³C(O)-である(式中、R³は上記定義の通りである))の対応する化合物を得て；次いで、

(e) 所望により、上記セクション(a)、(b)、(c)または(d)において得られた式1の化合物を、対応する治療学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む請求項1に記載の式1の化合物または治療学的に許容され得る酸付加塩を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、特定のレトロウィルスに対する活性を示す化合物、その化合物の製造方法、その薬学的処方物及びレトロウィルスにより生じる感染症を撃退するためのその化合物の使用方法に関する。

【0002】

【従来の技術】1983年に、ヒト免疫不全ウィルスタイプ1(HIV-1)として知られるレトロウィルスは、後天性免疫不全症候群(エイズ)の病原体として確立された。R. C. ガロ及びL. モンタニエールによる「Scientific American」、259(4)、40(1988)参照。このウィルスは、恐怖心を抱かせるほどの疫病となっている。より最近では、非常に関連するウィルス、ヒト免疫不全ウィルスタイプ2(HIV-2)が、エイズの第2の病原体として同定されている。病原体としてのヒト免疫不全ウィルス(HIV)を同定し、このウィルスを大量に成長させる方法を開発することによって、生体外でのHIVの複製を阻害する化合物が発見されている。この方法により同定された阻害化合物の最も重要な種類は、ジデオキシヌクレオシドの群であり、その3'-アジド-3'-デオキシチミジン(ジドブジンまたはAZTとしても知られている)及びより最近では、2',3'-ジデオキシノシン(ジダノシンまたはDDIとしても知られている)が治療学的に使用されて、特定の患者を症候的なHIV感染症により管理している。この種の化合物は、逆転写を阻害することによりHIVのライフサイクルを妨げることが発見されてい

る。この酵素は、ウィルスRNAを二本鎖デオキシリボ核酸(DNA)に転化し、それ自体HIV複製にとって必須の酵素である。逆転写の阻害の他に、HIVライフサイクルのその他の期が、抗HIV薬の開発のための標的として同定されている。高まる注意を受けている1の標的は、HIVプロテアーゼとして知られるHIVコードされた酵素である。この酵素は、逆転写酵素と同様に、pol遺伝子によりコードされ、HIVの成長に必須である。これは、gag(p55)またはgag-pol(p180)タンパク質中の特定の分割を行い、成熟感染性ビリオン中に見られる構造タンパク質(例えば、p17及びp24)及びそれ自体を含む酵素を放出する原因物質である。従って、HIVプロテアーゼの阻害剤は、HIVライフサイクルをブロックすることができる。

【0003】ここ数年にわたって、HIVプロテアーゼへ注がれた関心の増加は、酵素を阻害する物質の発見に関する報告の増加に反映している。例えば、D. W. ノーベック及びD. J. ケンブ、「Annual Reports In Medicinal Chemistry」、26、141(1991)によるプロテアーゼ阻害剤に関する細菌の論文参照。後者の論文において記載され、及びD. H. リッチら、「J. Med. Chem.」、33、1285(1990)及びN. A. ロバーツら、「Science」、248、358(1990)により報告されているように、2つの強力なHIVプロテアーゼインヒビター系が、p17/p24基質分解部位配列を有するペプチド中に、ヒドロキシエチルアミン遷移状態類似物(TSA)を配置することによって理解されている。ロバーツらの連続の鉛化合物の生物学的研究は、H. A. オーバートンら、「Virology」、179、508(1990)、J. A. マーチンら、「Biochem. Biophys. Res. Commun.」176、180(1991)及びJ. C. クレイグら、「Antiviral Chemistry and Chemotherapy」、2、181(1991)により報告されている。ヒドロキシエチルアミンTSAを有するHIVプロテアーゼ阻害剤のその他の開示は、下記のものを包含する：B. K. ハンダラ、1989年12月20日に発行された欧州特許出願第346847号、G. B. ドレイヤーら、1990年1月24日に発行された欧州特許出願第352000号、D. J. ケンブら、1990年12月19日に発行された欧州特許出願第402646号、K. E. B. パーカーズら、1991年6月12日に発行されたカナダ国特許出願第2,030,415号、J. A. マーチン及びS. レッドショウ、1991年6月19日に発行された欧州特許出願第432695号。

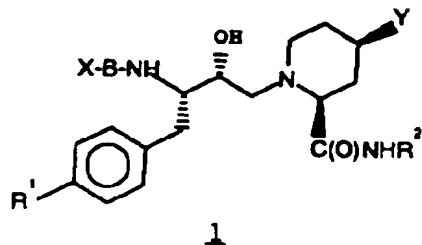
【0004】

【発明の構成】本出願は、その中に導入されたエチルアミンTSAを有する置換ピペコリン酸(pipecolinic acid)の誘導体を開示するものである。これらの誘導体は、HIVプロテアーゼの強力な阻害剤である。さらに、ヒト

の細胞中でHIV誘導された細胞病原性効果を阻害する能力が、これらの化合物について示されている。これらの特性並びに比較的選択的な作用及び明らかに毒性がないという特性を有しているので、その化合物はHIV感染症を撃退するための薬剤として有効である。本発明の化合物は、式1

【0005】

【化6】



【0006】で示されるか、または治療学的に許容され得るその酸付加塩である。ただし、式中、Xは、R³OC(O)、R³C(O)またはR³NR⁴C(O)であり（式中、R³は、（i）低級アルキル、（ii）低級シクロアルキル、（iii）フェニル；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；2つの置換基のそれぞれが独立して低級アルキルまたはハロゲンである2置換されたフェニル；（iv）フェニル（低級）アルキルまたは芳香族部分がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル（低級）アルキル、（v）1-ナフチルまたは2-ナフチル、（vi）（Het）または（Het）-（低級アルキル）（Hetは、窒素、酸素及びイオウから選択される1または2のヘテロ原子を含む5または6員の1価の複素環基を示す）、または（vii）2-キノリニルまたは3-キノリニルであり、及びR⁴は、水素または低級アルキルである）；またはXは、R³^OCH₂C(O)であり（式中、R³^は、フェニルまたは各置換基が独立して低級アルキルもしくはハロゲンである1置換、2置換または3置換されたフェニルである）；

【0007】Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR⁵C(O)-であり（式中、R⁵は低級アルキル；低級シクロアルキル；（低級シクロアルキル）-（低級アルキル）；フェニルメチル；またはヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシであり；R²は、低級アルキルであり；及びYは、低級アルキル；低級シクロアルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；フェニルメチルまたはハロゲ

ン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニルメチルであり；またはYは、W(C₂H₅)_nZである（式中、Wは、オキソ、チオ、スルフィニルまたはスルホニルであり、Zは、低級アルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または（Het）であり（式中、（Het）は、上記定義の通りである）；nは、0または1である）。

【0008】式1に関して本明細書中で使用される句「Bは存在しない」は、記号Bが「X」を、第2アミノ基（その他の場合には「B」と結合する）と結合させる共有結合となることを意味すると理解されたい。本発明の化合物の好適な群は、式1（式中、Xは、R³OC(O)、R³C(O)またはR³NR⁴C(O)であり（式中、R³は、低級アルキル、フェニル、2、4-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、2、4-ジクロロフェニル、2、5-ジクロロフェニル、2、6-ジフルオロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、フェニル（低級）アルキル、フェニル部分の4位が塩素、フッ素、フルオロ、ヒドロキシ、メチルもしくはメトキシにより置換されているフェニル（低級）アルキル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、4-ビリジニル、2-ビリジニルメチル、4-チアゾリルメチルまたは2-キノリニルであり、R⁴は、水素または低級アルキルである）；またはXは、R³^OCH₂C(O)であり（式中、R³^は、フェニルまたは2、4及び6位からなる群から選択される1の位置または複数の位置において低級アルキルもしくはハロゲンにより1、2または3置換されたフェニルである）；

【0009】Bは、存在しないかまたは2価の基-NHCHR⁵C(O)-であり（式中、R⁵は、低級アルキルまたはヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹は、水素、塩素、臭素、またはフッ素であり；R²は、1-メチルエチル、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、低級シクロアルキル、フェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、フェニルメチル、（4-フルオロフェニル）メチルまたは（4-メチルフェニル）メチルであり；またはYは、W(C₂H₅)_nZである（式中、W及びnは上記定義の通りであり、Zは低級アルキル、フェニル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、3-ビリジニル、4-ビリジニル、4-チアゾリル、2-ビリミジニル、4-メチル-2-ビリミジニル、4、6-ジメチル-2-ビリミジニルまたは2、6-ジメチル-4-ビリミジニルである））で示されるかまたは治療学的に許容され得るそ

の酸付加塩である。

【0010】本発明の化合物のより好ましい群は、式1 (式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、(2、6-ジメチルフェニル)カルボニル、(2、4-ジクロロフェニル)カルボニル、(2、5-ジクロロフェニル)-カルボニル、(2、6-ジフルオロフェニル)カルボニル、(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(4-クロロフェニル)メオキシカルボニル、(4-ヒドロキシフェニル)メトキシカルボニル、(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、1-ナフタレンカルボニル、2-ナフタレンカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、フェノキシアセチル、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、4、6-トリメチルフェノキシ)アセチル、(4-クロロフェノキシ)アセチルまたは(4-フルオロ-2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR⁵C(O)-であり (式中、R⁵は、1-メチルエチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-ヒドロキシエチル、(メトキシカルボニル)メチル、(エトキシカルボニル)メチル、(アミノカルボニル)メチルまたは(メチルアミノ)カルボニル)-メチルであり；R¹は、水素またはフッ素であり；

【0011】R²は、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、シクロヘキシリ、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、(4-メトキシフェニル)メチル、2-メチルプロポキシ、フェノキシ、2-ビリジニルオキシ、3-ビリジニルオキシ、4-ビリジニルオキシ、2-ビリミジニルオキシ、(4-メチル-2-ビリミジニル)オキシ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)オキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、ベンジルオキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、4-チアゾリルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4-メチル-2-ビリミジニル)チオ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)チオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、ベンジルチオ、ベンジルスルフィニル、ベンジルスルホニル、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは(4-ビリジニルメチル)チオである)で示されるかまたは治療学的に許容され得るその酸付加塩である。

【0012】化合物の最も好ましい群は、式1 (式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、(2、6-ジメチルフェニル)カルボニル、2-ナフタレンカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニルまたは{N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ}カルボニルであり；Bは、バリル、tert-ブチルグリシル、イソロイシル、スレオニルまたはアスパラギニルであり；R¹は、水素またはフッ素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは4-(ビリジニルメチル)チオである)で示されるか、または治療学的に許容され得るその酸付加塩である。

【0013】化合物のその他の最も好ましい群は、式1 (式中、Xは、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルまたは2、4、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは存在せず；R¹は水素であり；R²及びYは直前に定義した通りである)で示されるかまたは治療学的に許容され得るその酸付加塩である。式1 (式中、Bは2価の基-NHCHR⁵C(O)-である)の化合物に関して、R⁵を担持する不斉炭素原子は、(S)配置を有することが好ましい。本発明の範囲内には、式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩と薬学的に許容され得る担体とを含む、ヒトのHIV感染症の治療のための薬学的組成物が含まれる。本発明の範囲は、有効量の式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩とをヒトに投与することを含む、ヒトのHIV感染症を治療する方法をも包含する。その範囲にはまた、ヒトの細胞を、抗HIV有効量の式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩により処理することを含む、ヒトの細胞をHIV病原体から保護する方法が含まれる。式1の化合物の製造方法を以下に説明する。一般的に、アミノ酸及び保護基を表示するために本明細書中で使用される略語は、生化学命名IUPAC-IUB委員会の勧告に準拠したものである。「European Journal of Biochemistry」138、9(1984)参照。例えば、Val、Ile、Thr、Asn及びLeuは、それぞれL-バリン、L-イソロイシン、L-スレオニン、L-アスパラギン及びL-ロイシンの残基を示す。

【0014】单独または1の基と組合せて本明細書において用いられる語句「低級アルキル」は、1～6の炭素原子を含む直鎖状のアルキル基及び3～4の炭素原子を含む分枝鎖状のアルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシリ、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル及び1、1-ジメチルエチルを包含する。单独または1の基と組合せて本明細書において用いられる語句「低級シクロアルキル」は、3～6の炭素原子を含む飽和環式炭化水素基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロヘキシリを包含する。本明細書において用いられる語句「低級アルコキシ」は、1～6の炭素原子を含む直鎖状のアルコキシ基及び3～4の炭素原子を含む分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ及び1、1-ジメチルエトキシを包含する。後者の基は、tert-ブチルオキシとして通常知られている。本明細書中において用いられる語句「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素から選択されるハロゲン基である。アミノ酸に関する語句「残基」は、カルボキシ基のヒドロキシル及び α -アミノ基の1の水素を除去することによって、対応する α -アミノ酸から得られる基を意味する。語句「tert-ブチルグリシル」は、2(S)-アミノ-3、3-ジメチルブタン酸のアミノ酸残基を示し、語句「N⁺-メチルアスパラギニル」は、2(S)-アミノ-4-メチルアミノ-4-オキソブタン酸のアミノ酸残基を示す。

【0015】本明細書中において用いられる語句「He^t」は、窒素、酸素及びイオウから選択される1～2のヘテロ原子を含むまたは6員の飽和または不飽和複素環から水素が除去されて得られる1価の基である。任意に、この複素環は、1または2の置換基；例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノまたは低級アルキルアミノを担持してもよい。適当な複素環及び任意に置換された複素環の例は、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、1H-イミダゾール、1-メチル-1H-イミダゾール、イソキサンゾール、チアゾール、2-メチルチアゾール、2-アミノチアゾール、ビペリジン、1、4-ジオキサン、4-モルホリン、ビリジン、2-メチルビリジン、ビリミジン、4-メチルビリミジン及び2、4-ジメチルビリミジンを包含する。本明細書中において用いられる語句「薬学的に許容され得る担体」は、活性成分に有害な作用を与える、活性成分のための無毒で一般的に不活性の賦形剤を意味する。

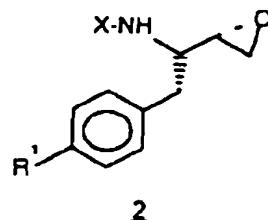
【0016】本明細書中において用いられる語句「有効量」は、生体内においてHIVに対して十分に有効である本発明の化合物の予め定められた量を意味する。一般的に、式1の化合物は、反応体にとって適していることが知られている反応条件を使用して、知られた方法によ

り製造される。方法の記載は、「Annual Reports In Organic Synthesis-1990」K. ターンバルらによる編集、アカデミックプレスインコーポレイテッド、米国カリフォルニア州サンディエゴ、1990（及び上記の「annual reports」）、「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」B. S. ファーニスらによる編集、ロングマングルーブリミテッド、英国エセックス、1986及び「The peptides: Analysis, Synthesis, Biology」E. グラスらによる編集、アカデミックプレス、米国ニューヨーク州ニューヨーク、1979～1987、1～9巻のような標準的教科書に見られる。特に説明すると、式1の化合物は、下記工程：

(a) 式2

【0017】

【化7】

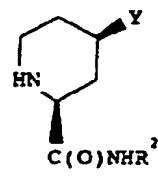


2

(式中、X及びR¹は、上記定義の通りである)のエポキシドと、式3

【0018】

【化8】



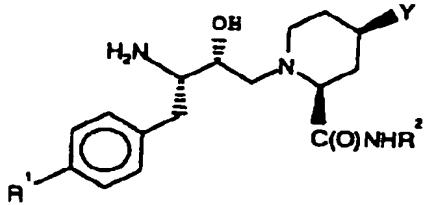
3

(式中、R²及びYは、上記定義の通りである)のビペリジンカルボキサミドとを反応させて、式1(式中、X、R¹、R²及びYは、上記定義の通りであり、Bは存在しない)の対応する化合物を得るか；または

(b) 式4

【0019】

【化9】



4

【0020】(式中、R¹、R²及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、カルボン酸X-OH(式中、Xは、上記定義のR³C(O)またはR³OCH₂C(O)である)の反応性誘導体とを反応させて、式1

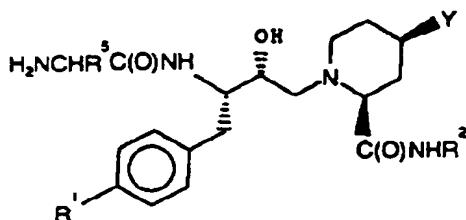
(式中、Xは上記定義のR³ C (O) またはR³ OCH₂ C (O) であり、R¹、R² 及びYは上記定義の通りであり、Bは存在しない) の対応する化合物を得るか；または

(c) 式4 (式中、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りである) の化合物と、式X-NHCHR³ COOH (式中、X及びR³ は、上記定義の通りである) の α -アミノ酸とを、カップリング剤の存在下でカップリングして、式1 (式中、X、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りであり、Bは、2価の基-NHCHR³ C (O) -である (式中、R³ は上記定義の通りである)) の対応する化合物を得るか；または

(d) 式5

【0021】

【化10】



5

【0022】 (式中、R¹、R²、R³ 及びYは、上記定義の通りである) の化合物と、カルボン酸X-OH (式中、Xは、上記定義のR³ C (O) またはR³ OCH₂ C (O) である) の反応性誘導体とを反応させて、式1 (Xは、R³ C (O)、R³ OCH₂ C (O) またはR³ OCH₂ C (O) であり、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りであり、Bは2価の基-NHCHR³ C (O) -である (式中、R³ は上記定義の通りである)) を得て；次いで、

(e) 所望により、上記のセクション (a)、(b)、(c) または (d) において得られた式1の化合物を、対応する治療学的に許容され得る酸付加塩に変換するにより製造されることができる。式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基、例えば、Boc、Z、Fmocまたはp-メトキシベンジルオキシカルボニルである) の化合物の種は、工程 (a) 及び (c) により最も容易に及び好都合に得られる。この種は容易に入手しやすいので、個々の工程 (b) 及び (d) を経て式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基以外である) の個々の化合物を製造する好適な経路のための中間体として有用である。従って、中間体として、この種の式1の化合物は、脱保護され (即ち保護基が除去される) 、次いで得られたN末端遊離アミンは、式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基、例えば、2-ビリジニルメトキシカルボニルまたは2-キノリニルカルボニル以外である) の化合物の最終的な製造のための、Bが存在しないかまたは存在するかによって工程 (b) 及び (d) に従って、それぞれ

10

式4または式5の化合物として使用される。

【0023】より明瞭に言うと、上記工程 (a) に従って、式1 (式中、Bは存在しない) の化合物は、エポキシド2をビペリジンカルボキサミド3に添加することを含むN-アルキル化反応により製造されることができる。この反応は、20~110°Cの温度において、上記の2つの反応物質を、不活性溶媒、例えばエタノール、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中に接触状態で入れることによって好都合に実施されることができる。反応時間は、温度及び反応物質の特性に左右されるが、一般的な範囲は2~24時間である。工程 (b) により、式1 (式中、Bは存在しない) の化合物は、式4の対応する化合物と、カルボン酸X-OHの反応性誘導体とを反応させることによってそれぞれ得られる。適当な反応性誘導体は、適当なアシル基X-C(=O)Oを提供することができるアシル化剤であり、対応する酸ハロゲン化物、好適には塩化物または臭化物、活性エステル、無水物または混合された無水物を包含する。この反応は、反応物質の適当な比率を選ぶことにより、または意図する反応基と競合するいずれか他の反応物質のために、所望により知られた保護基を臨時に与えることにより、反応物質へ所望の選択性を与える手段を含む反応を実施するための知られた方法及び条件に従って行われる。一般的には、この反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはメチレンジクロライド中で、0~50°Cの温度において15分~24時間の範囲の反応時間行われる。

20

【0024】工程 (c) によれば、式1 (式中Bは、2価の基-NHCHR³ C (O) -である (式中、R³ は、上記定義の通りである)) の化合物は、カップリング剤の存在下で、式4の化合物と式X-NHCHR³ COOHの α -アミノ酸とをカップリングすることによって得ることができる。カップリング剤を使用して、1の反応物質の遊離カルボキシルとその他の反応物質の遊離アミノ基との脱水カップリングを促進することはよく知られている；例えば、上記の「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」第1~8巻参照。適当なカップリング剤の例としては、1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールまたはN, N'-ジクロロヘキシル-カルボ

30

ジイミドがある。その他の例としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下での1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドがある。非常に実用的で有用なカップリング剤は、それ単独または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で使用される商業的に入手可能な(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。その他の非常に実用的で有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N,

40

ジイミドがある。その他の例としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下での1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドがある。非常に実用的で有用なカップリング剤は、それ単独または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で使用される商業的に入手可能な(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。その他の非常に実用的で有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N,

50

N' N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。

【0025】カップリング反応は、メチレンジクロライド、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中で行われる。ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンのような過剰の有機アミンを添加して、反応混合物を約pH8に維持する。反応温度は、通常-20～約30°Cの範囲であり、反応時間は15分間から8時間である。工程(d)を参照すると、この工程は、出発物質として式4の化合物の代りに式5の化合物を使用することのみを除けば、工程(b)について上記した方法と同じ方法により行われる。工程(a)において出発物質として使用される式2のエポキシドは、知られたものであるか、または知られた方法により製造されることができる。特に詳しく言うと、式2のエポキシドは、1989年12月20日発行のB.K. ハンダラによる欧州特許出願第346,847号に記載されたものであるか、または上記特許出願中に記載された方法によって製造することができる。

【0026】これらの工程におけるその他の出発物質、即ち、式3のビロリジンカルボキサミド及び式4及び5の化合物は、新規であり、従って、本発明の対象である。式4及び5の化合物の製造のための好適な方法は、既に上記に説明した。新規な中間体の第3の種、式3のビペリジンカルボキサミドは、その多くが知られているかまたは知られた4-置換ビペリジンの製造に使用される類似方法により製造されることができる。適当な4-置換ビペリジンを選択することによって、及びその選択されたビペリジンを、ビペリジンの2位にカルボキサミド官能基を導入するための知られた方法に付することによって製造されることができる。後者の置換を実施するための遊離な方法を下記の実施例において説明する。本発明の式1の化合物は、治療学的に許容され得る酸付加塩の形態で得ることができる。このような塩の例としては、有機酸、例えば、酢酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸、並びに、ポリマー酸、例えば、タンニン酸またはカルボキシメチルセルロース、及び無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸との塩がある。所望により、R. A. ポイソナスらによる「*Helv. Chim. Acta*」、43、1849 (1960) により記載された方法により、適当なイオン交換樹脂によって処理することにより、特定の酸付加塩をその他の酸付加塩、例えば無毒性の薬学的に許容され得る塩に転化する。一般的には、式1のペプチドの治療学的に許容され得る塩は、ペプチド自体と生物学的に十分均等である。

【0027】生物学的観点

式1の化合物またはその治療学的に許容され得る塩のHIVプロテアーゼ阻害特性及びHIV病原体に対する細

胞保護効果は、生化学的、微生物学的及び生物学的方法により立証されることができる。式1の化合物またはその治療学的に許容され得る塩のHIVプロテアーゼ阻害特性を立証するための特に有効な方法は、「組換え型HIVプロテアーゼHPLCアッセイ」である。この方法は、HIVポリタンパク質の知られたHIVプロテアーゼ分割部位を含むアミノ酸配列を有するデカペプチド(基質)のHIVプロテアーゼにより試験化合物が酵素分割を阻害する能力に基づく; H. G. クラウスリッヒら、「*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*」86、807 (1989) 参照。このアッセイについての詳細と式1の例示化合物により得られた結果を下記の例において開示する。式1の化合物及びその治療学的に許容され得る塩がHIV感染から細胞を保護する能力は、ヒトT4セルラインのHIVの細胞病原性に対する試験化合物の阻害効果を評価する微生物学的方法により立証されることができる。このような方法の典型例は、S. ハラダ及びN. ヤマモトによる「*Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*」、76、543 (1985) 及びS. ハラダによる「*Science*」、229、563 (1985) に記載されている。後者の方法に基づくアッセイを、下記の例において開示する。

【0028】本発明の化合物またはその治療学的に許容され得る塩をヒトのHIV感染症を撃退するために使用した場合、このペプチドは1またはそれ以上の薬学的に許容され得る担体を含む賦形剤として、経口的、局所的または非経口的に投与されることができ、その割合はその化合物の溶解性、化学的性質、選ばれた投与経路及び標準生物学的慣行により決定される。経口投与のためにには、前記化合物またはその治療学的に許容され得る塩は、薬学的に許容され得る担体中に、それぞれ約5～150mgの範囲の予め定められた量の活性成分を含むカプセルまたは錠剤のような単位投与形態物に処方されることができる。局所投与のためには、前記化合物は、活性剤を0.01～2%、好ましくは0.05～1%含む薬学的に許容され得る賦形剤に処方されることができる。これらの処方物は、クリーム、ローション、舌下錠または好ましくは経皮性パッチもしくは頬パッチの形態とすることができます。非経口投与のためには、式1の化合物は薬学的に許容され得る賦形剤または担体との組成物として、静脈内、皮下または筋内注射することにより投与される。注射による投与のためには、前記化合物を、溶液を等張性にするために十分量の薬学的に許容され得る塩またはグルコースの他に緩衝剤または保存剤のようなその他の溶質をも含むことができる滅菌水性賦形剤中の溶液中で使用することが望ましい。上記の処方物のための適当な賦形剤または担体は、標準の薬学教科書、例えば、「*Remington's Pharmaceutical Sciences*」、第18版、マックパブリシングカンパニー、米国ベンシルバニア州イーストン、1990中に記載されている。

【0029】化合物の投与量は、投与形態物及び選ばれた特定の活性剤によって変化する。さらに、それは、治療下にある特定の宿主によって変化する。一般的には、治療は、ペプチドの最適投与量よりも実質的に少ない少投与量により開始される。その後、投与量は、その環境下において最適効果が得られるまで少しづつ増量することによって増加される。一般的に、本化合物は、有害なまたは心身に有害ないかなる副作用も起こさずに、抗ウィルス性の効果を一般的に得る濃度基準において投与されることが最も望ましい。経口投与のために、本化合物またはその治療学的に許容され得る塩は、1日当たり体重1kgについて0.5～1.5mgの範囲、好ましくは体重1kgについて0.5～5mgの範囲で投与される。全身性投与に関連して、式1の化合物は、上記の変量もあるが、体重1kg当たり1μg～100μgの投与量で投与される。上記に記載した処方物は、HIV感染症の治療のための有効で比較的安全な医薬であるが、これらの処方物とその他の抗ウィルス性医薬または剤との可能な協働投与は排除されない。このようなその他の抗ウィルス性の医薬または剤は、可溶性CD4、ジドブシン、ジダノシン、ザルシタビン、ホスホノホルメート三ナトリウム、リバパリン、アシクロビルまたは抗ウィルス性インターフェロン（例えば、α-インターフェロンまたはインターロイキン-2）を包含する。

【0030】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明する。溶液の百分率または比率は、特に断らない限り、容量対容量の関係を示す。温度は、摂氏で示される。プロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、ブルカーニー200MHzスペクトロメーター上に記録した；化学的偏移（δ）は、ppmで報告される。実施例中において使用された略語は、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル；BOP：（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；Bu^t：tert-ブチル；BzI：ベンジル；DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：ジメチルホルムアミド；HEPES：N-2-ヒドロキシエチル-ビペラジン-N'-2-エタンスルホン酸；Et₂O：ジエチルエーテル；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；HPLC：高性能液体クロマトグラフィー；MeOH：メタノール；Ph：フェニル；THF：テトラヒドロフラン；Z：ベンジルオキシカルボニルを包含する。

【0031】実施例1

1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ)ビペリジンの製造
THF（30ml）中1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビペリジノール（3.0g、14.9mmol）の溶液を0°Cに冷却した。トリエチルアミン（3.2ml、1.5当量）をこの溶液に添加し、次いで塩化メチルスルホニル（1.26ml、1.1当量）を徐々に添加した。この反応混合

物を0°Cにおいて2時間攪拌した。Et₂O（30ml）及びH₂O（20ml）を添加し、得られた混合物を0°Cにおいてさらに30分間攪拌した。この混合物をEt₂O（200ml）により希釈した。有機層を、H₂O、10%水性クエン酸、NaHCO₃の飽和水溶液（2X）及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、減圧濃縮して、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビペリジノールメチルスルホネートエステル（4.0g、9.6%）を黄色味を帯びた固体として得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 4.90（m、1H）、3.72（ddd、J=4.3、6.5、13.5Hz、2H）、3.32（ddd、J=4.3、8.1、13.5Hz、2H）、3.05（s、3H）、1.47（s、9H）。

【0032】上記のメチルスルホネートをさらに精製することなく使用して、標記の化合物を下記のようにして製造した：チオフェノール（1.84ml、17.9mmol）を、DMF（8ml）中のNaF（334mg、14.3mmol）の懸濁液に、0°Cにおいてゆっくりと添加した。DMF（6ml）中の上記メチルスルホネート（2.0g、7.17mmol）の溶液を添加し、得られた混合物を室温において（20～22°C）18時間攪拌した。この混合物をEt₂Oにより希釈し、有機層を1Mの水性NaOH（3X）及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、溶離液：EtOAc-ヘキサン、1:9及び後に1:6）により精製して、標記化合物を油状物として得た（1.82g、8.6%）が、放置すると固化した。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.48-7.2（2m、2H+3H）、3.97（m、2H）、3.22（m、1H）、2.80（ddd、J=3.8、10.5、13.5Hz、2H）、1.47（s、9H）。FABマススペクトル、m/z：294（M+H）⁺。

【0033】実施例2

d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ)ビペリジン-2-カルボキサミドの製造
Et₂O（60ml）中の実施例1の標記化合物（3.57g、1.22mmol）の溶液を、-78°Cに冷却した。N、N、N'、N'ーテトラメチレンジアミン（4.6ml、2.5当量）を、上記の冷却した溶液に添加し、次いでクロロヘキサン（12.0ml、1.3当量）中の1.3Msec-ブチルリチウムを徐々に添加した。この混合物を-78°Cにおいて3.5時間攪拌した。その後、tert-ブチルイソシアネート（2.1ml、1.5当量）を素速く添加し、得られた反応混合物を-78°Cにおいて40分間攪拌した。この反応混合物を10%水性クエン酸により急冷し、次いで、室温まで加温させた。有機層を分離し、水性をウィルスをEt₂Oにより抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液及び食塩水により洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、減圧下で蒸発させた。残存物をフラッシュクロマトグラフィー

(SiO_2 、溶離液：ヘキサン-EtOAc、6:1及びその後4:1)により精製し、標記化合物を無色の油状物として得たが(4.34g、9.0%)、それは放置することにより固化した。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.42 (m, 2H)、7.28 (m, 3H)、5.85 (広幅s, 1H)、4.43 (d d, J =4.0, 7.0Hz, 1H)、3.92 (d d d, J =3.5, 5.0, 13.5Hz, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.32 (d d d, J =4.0, 11.5, 13.5Hz, 1H)、1.48 (s, 9H)、1.39 (s, 9H)。FABマススペクトル、 m/z : 393 ($M+H$)⁺。

【0034】実施例3

d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(2-ビペリジニルオキシ)ビペリジン-2-カルボキサミドの製造

DMF (20ml) 中の、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビペリジノール (5.2g, 25.9mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (4.07g, 1.05当量) 及びイミダゾール (2.7g, 1.5当量) の溶液を16時間攪拌した。Et₂Oにより希釈した後、この溶液をH₂O(2X)、10%水性クエン酸、NaHCO₃の飽和水溶液及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、濃縮乾固した。残存物をWATER S (登録商標) LC-500 分取クロマトグラフィー装置 [2SiO₂カラム: ヘキサン-EtOAc (19:1)、ミリポアコーポレイション、米国マサチューセッツ州ミルフォード] を使用するHPLCにより精製し、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ビペリジン (7.54g, 9.2%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.87 (m, 1H)、3.61 (d d d, J =3.5, 7.5, 13.0Hz, 2H)、3.24 (d d d, J =3.7, 8.0, 13.0Hz, 2H)、1.48 (s, 9H)、0.88 (s, 9H)、0.07 (s, 6H)。その後、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ)ビペリジンの代りに、上記の1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ビペリジンを使用すること以外は、実施例2の手順に従って、d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)ビペリジン-2-カルボキサミドが得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.70 (s, 1H)、4.47 (d d, J =2.7, 8.0Hz, 1H)、4.07 (m, 1H)、3.83 (m, 1H)、3.22 (d d d, J =5.4, 10.5, 13.5Hz)、1.48 (s, 9H)、1.35 (s, 9H)、0.88 (s, 9H)、0.1及び0.08 (2s, 6H)。

【0035】THF (10ml) 中の上記化合物 (700mg, 1.69mmol) の溶液へ、THF (2.15ml, 1.25当量) 中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液を添加した。この反応混合物を室温において30分間攪拌し、次いでEt₂Oにより希釈した。得られた混合物を、H₂O(2

X) 及び食塩水 (1X) により洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、溶離液：ヘキサン-EtOAc, 1:1) により精製し、カルボキサミド、d、1-シス-N-tert-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシペリジン-2-カルボキサミド (3.86mg, 7.6%) を白色固体として得た。FABマススペクトル、 m/z : 301 ($M+H$)⁺。ジエチルアゾジカルボキシレート (173μl, 1.5当量)

10 を、ベンゼン-THF (5:1, 13ml) 中の上記のカルボキサミド (2.20mg, 0.73mmol)、4-ニトロ安息香酸 (2.44mg, 2.0当量) 及びトリフェニルホスフィン (2.88mg, 1.5当量) の冷溶液 (0°C) に添加した。反応混合物を0°Cにおいて30分間、その後室温において3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、溶離液：ヘキサン-EtOAc, 4:1) により精製し、約25~30%の汚染物(排出生成物)を含むd、1-trans-N-tert-ブチル-1-(ブチルオキシカルボニル)-4-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-カルボキサミド (2.80mg)を得た。全生成物をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0036】MeOH (9ml) 中の後者の生成物 (4.04mg, 0.9mmol) 及びK₂CO₃ (2.8mg, 0.2当量) の混合物を室温において18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物をCHCl₃ 中に溶解し、得られた溶液をH₂Oにより洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、溶離液：ヘキサン-EtOAc, 1:1及びその後

30 1:2) により精製して、d、1-trans-tert-ブチル-1-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシペリジン-2-カルボキサミド (1.94mg, 7.1%)を得た。ベンゼン-THF (5:1, 12ml) 中の後者の化合物 (1.45mg, 0.48mmol)、2-ヒドロキシペリジン (6.8mg, 1.5当量) 及びトリフェニルホスフィン (1.87mg, 1.5当量) の溶液を0°Cに冷却した。ジエチルアゾジカルボキシレート (1.14μl, 1.5当量) をこの溶液に添加した。この混合物を0°Cにおいて1.5時間、その後室温において30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、溶離液：ヘキサン-EtOAc, 2:1) により精製し、本実施例の標記化合物を得た (7.0mg, 3.8%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.12, 7.43, 6.85及び6.62 (4m, 4H)、5.72 (s, 1H)、5.39 (m, 1H)、4.63 (m, 1H)、4.05 (m, 1H)、3.29 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)、1.36 (s, 9H)。

【0037】実施例4

d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルスルホニル)ビペ

リジン-2-カルボキサミドの製造

CH_2Cl_2 (20ml) 中の実施例2の標記化合物 (1.68g, 4.28mmol) 及び3-クロロペルオキシ安息香酸 (2.2g, 12.83mmol) の混合物を室温において18時間攪拌した。得られた反応混合物を、亜硫酸ナトリウムの10%水性溶液により急冷し、次いでEtOAcにより希釈した。有機層を分離し、 NaHCO_3 の飽和水性溶液、 H_2O 及び食塩水により連続的に洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。固体の残存物をヘキサン-EtOAc (18ml/12ml) により摩碎し、次いで濾紙上で集めて、標記化合物を白色固体として得た (1.57g, 86%)。¹NMR (CDCl_3) δ 7.90 (m, 2H)、7.75-7.55 (m, 3H)、5.95 (s, 1H)、4.07 (d d, $J = 8.0, 9.5\text{Hz}$, 1H)、3.88 (d t, $J = 5.4, 13.5\text{Hz}$, 1H)、3.32-3.05 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)、1.35 (s, 9H)。FABマススペクトル、 m/z : 425 ($M + H$)⁺。1モル当量のみの3-クロロペルオキシ安息香酸を使用すること以外は、本実施例の手順に従って、d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルスルフィニル)ビペリジン-2-カルボキサミドを得た。

【0038】実施例5

N -tert-ブチル-1-[3 (S) - (tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド (式1; X = Boc, Bは存在しない、 $R^1 = H$ 、 $R^2 = C(\text{CH}_3)$ 、及びY = Ph S) の製造

(a) d、1-シス-N-tert-ブチル-4-(フェニルチオ)ビペリジン-2-カルボキサミド、式3 (式中、 R^2 は $C(\text{CH}_3)$ 、及びYはPh Sである) のビペリジンカルボキサミドを下記のようにして製造した: 6NHC1/ジオキサン中の、ビペリジンカルボキサミドの対応するBoc保護された誘導体 (3.04g, 7.76mmol)、即ち実施例2の標記化合物を室温において20分間攪拌し、次いで減圧下において濃縮乾固して、式3 (式中、 R^2 は $C(\text{CH}_3)$ 、でYはPh Sである) の所望のビペリジンカルボキサミドを得た。

(b) 本実施例の標記化合物を下記のようにして製造した: EtOAc (50ml) 中の後者のビペリジンカルボキサミド

表1

番号 式2の 式3のビペリジン
エポキシド カルボキサミド

* ミド及び2N水性NaOH (20ml) の混合物を室温において15分間攪拌した。有機層を分離し、最小量の H_2O 及び食塩水により洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、減圧下で蒸発乾固した。得られた油状物を高真空下で約45分間乾燥させた。この油状物を式2のエポキシド、3 (S) - (tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2 (R) -エポキシ-4-フェニルブタン (2.45g, 9.36mmol) (上記B. K. ハンダラ参照) 及び無水EtOH (40ml) と混合した。この混合物を還流下で18時間加熱した。追加量のエポキシド (600mg) を添加した後、この混合物を還流下で4時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮乾固した。粗生成物を、WATERS (登録商標) LC-500 分取クロマトグラフィー装置 [2SiO₂ カラム: ヘキサン-EtOAc (6:4)、ミリポアコアボレイション、米国マサチューセッツ州ミルフォード] を使用するHPLCにより精製し、標記化合物を白色の泡状物として得た [1.46g、所望の (より極性の) 異性体に対して34%]。FABマススペクトル、 m/z : 556 ($M + H$)⁺。

【0039】実施例5の手順に従って、式1 (式中、Bは存在せず、X、 R^1 、 R^2 及びYは上記定義の通りである) のその他の化合物を製造することができる。例えば、3 (S) - (tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2 (R) -エポキシ-4-フェニルブタンの代りに等量の3 (S) - (tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2 (R) -エポキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブタンを使用することによって、 N -tert-ブチル-1-{3 (S) - { (ベンジルオキシカルボニル) アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4 (R) - (フェニルチオ) -ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド [FABマススペクトル、 m/z : 608 ($M + H$)⁺] が得られる。このような化合物のその他の例を表Iに示す。これらの例のそれにおいて、実施例5に記載の式2のエポキシドの代りに、表中に示される式2の等量のエポキシドを、また実施例5に記載の式3のビペリジンカルボキサミドの代りに表中に示される式3の等量のビペリジンカルボキサミドを使用する。

【0040】

【表1】

X	R^1	R^2	Y	生成物: N -tert-ブチル-1-{3 (S) - { (X) -アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -Y-ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド	$X//Y$
1	Z	H	Bu ^t	Ph	ベンジルオキシカルボニル//4-(R)-フェニル (558)*
2	Z	H	Bu ^t	Bz1	ベンジルオキシカルボニル//4-

31

3	Z	H	Bu ^t	SO ₂ Ph	(R) - ベンジル (572) ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (フェニルスルホニル) (662)
4	Z	H	Bu ^t	SPh	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (フェニルチオ) (590)
5	Z	H	Bu ^t	OPh	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - フェノキシ (574)
6	Z	H	Bu ^t	O- (2- ビリジル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (2-ビリジニルオキシ) (575)
7	Z	H	Bu ^t	シクロヘ キシリ	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - シクロヘキシリ (564)
8	Z	H	Bu ^t	S- (2- ビリジニル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (2-ビリジニルチオ) (591)
9	Z	H	Bu ^t	S- (4- ビリジニル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (4-ビリジニルチオ) (591)
10	Z	H	Bu ^t	S- (2- ビリミジニル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (2-ビリミジニルチオ) (592)
11	Z	H	Bu ^t	S- (4,6- ジメチル-2- ビリミジニル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - (4,6-ジメチル-2- ビリミジニルチオ) (620)
12	Z	H	Bu ^t	SCH ₂ Ph	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - ベンジルチオ (604)
13	Z	H	Bu ^t	S- (4- ビリジニル- メチル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - { (4-ビリジニルメチル)- チオ} (605)
14	Z	H	Bu ^t	S- (3- ビリジニル- メチル)	ベンジルオキシカルボニル//4- (R) - { (3-ビリジニルメチル)- チオ} (605)
15	Boc	H	Bu ^t	O- (2- ビリジニル- メチル)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - (2-ビリジニルメトキシ) (555)
16	Boc	H	Bu ^t	S- (2- ビリジニル- メチル)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - { (2-ビリジニルメチル)- チオ} (571)
17	Boc	H	Bu ^t	O- (2- ビリミジニル) メチル	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - (2-ビリミジニルオキシ) (542)
18	Boc	H	Bu ^t	O- (4,6- ジメチル-2- ビリミジニル)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - { (4,6-ジメチル-2- ビリミジニル) オキシ} (570)
19	Boc	H	Bu ^t	O- (4-メチル- 2ビリミジニル)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - { (4-メチル-2- ビリミジニル) オキシ} (556)
20	Boc	H	Bu ^t	O- (2,6- ジメチル-4-)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R) - { (2,6-ジメチル-4-)

32

21	Boc H	Bu ^t	ビリミジニル) S-(2,6-ジメチル-4-ビリミジニル)
22	Boc H	Bu ^t	ビリミジニル) S-(4-メチル-2-ビリミジニル)

ビリミジニル) tert-ブチルオキシカルボニル//4-(R)-{(2,6-ジメチル-4-ビリミジニル)-チオ} (586)
tert-ブチルオキシカルボニル//4-(R)-{(4-メチル-2-ビリミジニル)-チオ} (572)

*それぞれの生成物の名称の後の括弧内の数値は、その生成物のFABマススペクトルから得られた実測($M+H$)⁺である。

【0041】実施例6

式1(式中、Bは2価の基-NHCHR³C(O)-である(式中R³は上記定義の通りである))の化合物の製造のための2つの方法が本実施例において提供される。第1の例示方法、実施例6Aは、式1(式中、BはAsn以外である)の化合物に適しており、第2の例示方法、実施例6Bは、式1(式中、BはAsnである)の化合物に適している。A:N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(N-(tert-ブチルオキシカルボニル)バリル)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド(式1: X=Boc, B=Val, R¹=H, R²=C(CH₃), 及びY=PhS)の製造6NHC1/ジオキサン(10ml)中の式1(式中、XはBocであり、Bは存在せず、R¹=H, R²=C(CH₃), 及びY=PhS)の化合物(1.14g, 2.04mmol)、即ち実施例5の標記化合物の溶液を室温において20分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。白色の固体残存物をEt₂Oにより摩碎し、濾紙上で集め、乾燥させて、対応する脱保護されたアミンを塩酸塩として得た(1.06g, 98%)。

【0042】後者の化合物(341mg, 0.645mmol)をCH₂Cl₂(3.5ml)中に溶解した。DIEA(225μl, 1.29mmol)、保護されたアミノ酸Boc-Val-OH(145mg, 0.667mmol)及びBOP(342mg, 0.774mmol)を、上記の塩溶液に添加した。この反応混合物を室温において3.5時間攪拌しながら、周期的に検査して必要に応じてDIEAを添加することによりpHを8に維持した。その後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(2X)、H₂O及び食塩水により連続的に洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液:ヘキサン-EtOAc, 1:1)により精製し、本実施例のセクションAの標記化合物を白色固体物として得た(338mg, 80%)。FABマススペクトル、m/z: 655.3 (M+H)⁺。

B:N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アスパラギニル)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-

4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド(式1: X=Asn, B=Asn, R¹=H, R²=C(CH₃), 及びY=PhS)の製造
【0043】1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.97g, 14.57mmol)を、N、N'-ジシクロヘキシルカルボシミド(CH₂Cl₂中2.4mmol/ml, 6.7ml, 16.08mmol)及びTHF(45ml)の冷却された(0°C)溶液へ添加した。この混合物を15分間攪拌した。保護されたアミノ酸Boc-Asn-OH(3.38g, 14.57mmol)及びDMF(40ml)中の実施例5の標記化合物の対応する脱保護されたアミン(3.30g, 7.24mmol)の溶液を、この混合物へ添加した。(注意:この脱保護されたアミンは、実施例6Aの第1パラグラフに記載の方法によって、その後、その塩酸塩をその遊離塩基に変換することによって得られた。)この混合物を室温までゆっくりと加温し、次いで18時間攪拌した。その後、この混合物をEtOAc及びH₂Oにより希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃の飽和水溶液、H₂O及び食塩水により洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮乾固した。固体の残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液:CHCl₃-MeOH, 97.5:2.5)により精製して、本実施例のセクションBの標記化合物を白色の固体物として得た(3.56g, 73%)。FABマススペクトル、m/z: 670 (M+H)⁺。
【0044】実施例6の手順に従って、式1(式中、Bは2価の基-NHCHR³C(O)-であり(式中、R³は上記定義の通りである)、R¹、R²、X及びYは上記定義の通りである)のその他の化合物を製造することができる。例えば、本実施例のセクションAに関して、実施例5の標記化合物の代りに、実施例5に記載された等量のN-tert-ブチル-1-(3(S)-{(ベンジルオキシカルボニル)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド(マススペクトル、m/z: 707 (M+H)⁺)が得られる。これらの化合物のその他の例を表Iに示す。これらの実施例の各々において、実施例6に記載された式1

(式中、Bは存在しない)の化合物の代りに、当量の表中に示される式1(式中、Bは存在しない)の出発物質を使用し(異なる場合);また、実施例6に記載の保護されたアミノ酸の代りに、表Iに記載された当量の式PG-AA-OH(式中、PGは α -アミノ酸保護基で*)

*あり、AAは式 $\text{NHCHR}'\text{C}(\text{O})$ (式中、R'は上記定義の通りである)のアミノ酸残基である)の保護されたアミノ酸を使用する。

[0045]

[表2]

表II

番号	実施例6の表I中の式PG-AA-OHの式1の出発物質の番号	保護されたアミノ酸	生成物: N-tert-ブチル-1-(3(S)-{(N-PG-AA)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル)-Y-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド
----	-------------------------------	-----------	------------------------------------------------------------------------------------

		PG	AA	PG-AA//Y
1	1	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル)- バリル//4(R)- (フェニルチオ)(689)*
2	1	Z	Asn	(ベンジルオキシカルボニル)- アスパラギニル//4(R)- (フェニルチオ)(704.3)
3	1	Boc	Asn	(tert-ブチルオキシカルボニル)アスパラギニル// 4(R)- (フェニルチオ)(670)
4	2	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル)- バリル//4(R)- フェニル(657)
5	2	Z	Ile	(ベンジルオキシカルボニル)- イソロイシル//4(R)- フェニル(671)
6	2	Z	Asn	(ベンジルオキシカルボニル)- アスパラギニル//4(R)- フェニル(672)
7	3	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル)- バリル//4(R)- ベンジル(671)
8	4	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル)- バリル//4(R)- (フェニルスルホニル)(721)
9	4	Z	Asn	(ベンジルオキシカルボニル)- アスパラギニル//4(R)- (フェニルスルホニル)(736)
10	5	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル)- バリル//4(R)- フェノキシ(673)
11	5	Z	Asn	(ベンジルオキシカルボニル)- アスパラギニル//4(R)- フェノキシ(688)

37				38	
12	6	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - (2 - ビリジニルオキシ) (674)	
13	7	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - シクロヘキシル (663)	
14	8	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - (2 - ビリジニルチオ) (690)	
15	9	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - (4 - ビリジニルチオ) (690)	
16	10	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - (2 - ビリミジニルチオ) (691)	
17	11	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - { (4、6 - ジメチル-2-ビリミジニル) - チオ} (719)	
18	12	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - (ベンジル- チオ) (703)	
19	13	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - { (4 - ビリジニルメチル) チオ} (704)	
20	14	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - { (3 - ビリジニルメチル) チオ} (704)	
21	16	Z	val	(ベンジルオキシカルボニル) - パリル//4 (R) - { 2 - ビリジニルメチル) チオ} (704)	

*各生成物の名称の後の括弧内の数値は、生成物のFABマススペクトルから得られた実測($M+H$)⁺である。

[0046] 実施例7

N-tert-ブチル-1-{2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) - { {N - (2 -キノリニルカルボニル) パリル} アミノ} -ブチル} -4 (R) - (フェニルチオ) ピベリジン-2 (S) -カルボキサミド (式2; X = 2 -キノリニルカルボニル、B = val、R¹ = H、R² = C (CH₃)₂、及びY = PhS) の製造

6N HCl/ジオキサン (2.0ml) 中の実施例6のセクションAの標記化合物 (167mg、0.255mmol) の溶液を室温において20分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。白色固体物の残存物を高真空下で20分間乾燥し、対応する脱保護されたアミンを塩酸塩として得た。この塩をCH₂Cl₂ (2ml) 中に溶解した。DIEA (89

μl、0.510mmol)、2-キノリンカルボン酸 (48.6mg、0.280mmol) 及びBOP (135mg、0.306mmol) を、前記塩の溶液に添加した。周期的に検査して必要に応じてDIEAを添加することによりこの反応混合物のpHを8に維持しながら、この混合物を室温において3.5時間攪拌した。その後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液 (2X)、H₂O (2X) 及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮固化した。得られた無色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶離液:ヘキサン-EtOAc、2:3) により精製して標記化合物を白色の固体物として得た (161mg、89%)。FABマススペクトル、m/Z: 710 (M+H)⁺。実施例7の手順、または出発物質が式1 (式中、BはAsnである) の化合物である場合は実施例6のセクションBの手順に従うが、それぞれ、実施例6のセクションAの化合

物または実施例5の標記化合物の代りに、式1（式中、Bは2価の基-NHCHR¹C(O)-であり（式中、R¹は上記定義の通りである）、Xは通常使用されるN-保護された基並びにR¹、R²及びYは上記定義の通りである）の適当な化合物を使用し、また、それぞれ、2-キノリンカルボン酸または脱保護されたアミノ酸B^{*}

* c-Asn-OH（実施例6のセクションBの場合）の代りに、式X-OH（式中、Xは上記定義の通りである）の適当なカルボン酸を使用すると、表IIIに示す式1の下記化合物が得られる。

【0047】

【表3】

表III

番号 生成物 : N-tert-ブチル-1-{3(S)-{N-{PG-AA}-アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-Y-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド

PG-AA//Y

1	(2-キノリニルカルボニル)アスバラギニル//4(R)-フェノキシ(709)*
2	(2-キノリニルカルボニル)アスバラギニル//4(R)-(フェニルスルホニル)(757)
3	(2-キノリニルカルボニル)アスバラギニル//4(R)-(フェニルチオ)(725)
4	(2-ナフタレニルカルボニル)バリル//4(R)-(フェニルチオ)(709)
5	(2-ナフタレニルカルボニル)アスバラギニル//4(R)-(フェニルチオ)(724)

* それぞれの生成物の名称の後の括弧内の数値は、生成物のマススペクトルの実測(M+H)⁺である。

【0048】実施例8

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-{(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル}イソロイシル}アミノ}ブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド（式1；X=2-ビリジニルメトキシカルボニル、B=Ile、R¹=H、R²=C(CH₃)₂、及びY=PhS）の製造

N-tert-ブチル-1-{3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド（N-tert-ブチル-1-{3(S)-（ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド（表Iの化合物1参照）0.605mg(0.108mmol)の水素添加分解(5%Pd/C、MeOH1気圧、2時間)により製造される}をDMF(1.6ml)中に溶解した。N-{(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル}イソロイシンのリチウム塩(32mg、0.228mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32mg、0.237mmol)及びN-エチル-N'-{3-(ジメチルアミノ)プロピル}カルボジイミド(45.4mg、0.237mmol)をこの溶液に添加した。この混合物を室温において18時間攪拌した。その後、この反応混合物をEt₂Oより希釈し、H₂O、NaHCO₃の飽和水溶液(2X)及び食塩水により洗浄

し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固した。得られた黄色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液: CHCl₃、MeOH、97.5: 2.5及びその後95: 5)により精製して、標記化合物を白色の固体物として得た(58.7mg)。FABマススペクトル、m/z: 672(M+H)⁺。

【0049】実施例9

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-3(S)-{N-{(2-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ)カルボニル}-バリル}-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド（式1；X=R³NR⁴C(O)（式中、R³=(2-ビリジニルメチル)及びR⁴=CH₃、B=Val、R¹=H、R²=C(CH₃)₂、及びY=PhS）の製造

トルエン(9.41ml、17.89mmol)の1.9Mホスゲンの溶液をH-Val-OCH₃·HCl(1.0g、5.96mmol)の懸濁液へ添加した。この反応混合物をドライアイス凝縮装置の下で2時間還流加熱し、室温に冷却し、窒素を1.5時間激しく散布し、次いで濃縮乾固した。トルエン(5ml)を残存物に添加し、得られた溶液を濃縮乾固して、(S)-2-イソシアート-3-メチルブタン酸メチルエステルを得た。この生成物を高真空下で5分間乾燥し、次いで下記の工程において使用した。¹ NMR(CDCl₃) δ 3.95-3.94(d, J=3.82Hz, 1H)、3.81(s, 3H)、2.35-2.22(m, 1H)、1.04-1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.91-0.89(d, J=6.74

Hz, 3H)。

【0050】上記生成物 (4.71 mg, 3.00 mmol) をトルエン (5 ml) 中に溶解した。N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミン (3.36 mg, 3.00 mmol)、A. フィッシャーら、「Can. J. Chem.」、56、3059 (1978) に記載) をこの溶液に添加した。得られた混合物を N₂ 下で 90 °C において 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶離液: EtOAc-MeOH, 24:1) により精製し、N-[(N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ)カルボニル]バリンメチルエステル (6.16 mg, 7.3%) をオレンジ色の油状物として得た。¹ NMR (CDCl₃) δ 8.58–8.55 (d, 1 H)、7.72–7.65 (t, 1 H)、7.29–7.19 (m, 2 H)、6.20–6.05 (広幅 s, 1 H)、4.55 (s, 2 H)、4.45–4.40 (m, 1 H)、3.71 (s, 3 H)、3.04 (s, 3 H)、2.21–2.12 (m, 1 H)、1.0–0.92 (dd, 6 H)。1 N LiOH (1.72 ml; 1.72 mmol) の溶液を、ジオキサン (4 ml) 及び H₂O (1 ml) 中の前記命名エステル (4.00 mg, 1.43 mmol) の激しく攪拌された溶液へ、シリンドリポンプを介して 3 時間かけて室温において添加された。この反応混合物を室温において 18 時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。残存物を微粉碎し、P₂O₅ 上で高真空中で乾燥し、N-[(N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ)カルボニル]バリンのリチウム塩を得た (3.90 mg, 10.0%)。前記リチウム塩を、N-tert-ブチル-1-(3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド (表 I の化合物 1 の水素添加分解により製造される) と、実施例 8 のカップリング操作に従ってカップリングして、本実施例の標記化合物を得た。FAB マススペクトル、m/z: 703 (M+H)⁺。

【0051】実施例 10

N-tert-ブチル-1-(3(S)-{[(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル]アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-{(3-ビリジニルメチル)チオ}ビペリジン-2(S)-カルボキサミド (式 1; X = (2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル、B は存在しない、R¹ = H、R² = C(CH₃)₃、及び Y は (3-ビリジニルメチル)チオ) の製造

通常の方法により Boc 保護基を除去することによって、実施例 5 の表 I の化合物 1-4 として記載された生成物の対応する N-Boc 誘導体を、その対応する第 1 アミン、即ち、N-tert-ブチル-1-(3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-{(3-ビリジニルメチル)チオ}ビペリジン-2-S-カルボキサミドへ転化した。第 1 アミンをそのトリス塩酸塩の形態として単離した。後者の化合物 (1.54 mg,

0.27 mmol)、(2,6-ジメチルフェノキシ)酢酸 (5.51 mg, 0.31 mmol) 及び BOP (1.47 mg, 0.33 mmol) を無水 DMF (4 ml) 中で混合した。DIEA (1.85 μl, 1.06 mmol) をこの混合物へ添加した。この混合物を室温において 10 分間攪拌した。さらに DIEA (9.5 μl, 0.55 mmol) 部分を添加し、得られた混合物を同じ温度において 18 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (2.5 ml) により希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液、H₂O 及び食塩水により連続的に洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶離液: 0.1% EtOH/EtOAc から 5% EtOH/EtOAc の勾配) により精製し、標記化合物を淡黄色の固体として得た (1.07 mg, 6.4%)；FAB マススペクトル、m/z: 633 (M+H)⁺。

【0052】実施例 11

組換え H IV プロテアーゼアッセイ：

酵素: H IV プロテアーゼを、下記の手順に従って、E. coli 中で表現した (構造物 pBRT1prt⁺、W. G. ファーメリーら、「Science」、236、305 (1987) 参照)：特に断らない限り、全ての溶液は水性溶液である。

(i) 発酵

pBRT1prt⁺ プラスミドを含む E. coli 細胞を使用して、1.00 μg/ml のアンビシリンを含むルリアーベルタニプロスからなる接種培養基に接種した。フラスコを 17 時間激しく動かしながら 37 °C においてインキュベートした。滅菌 M9 プロスを含み 1.00 μg/ml のアンビシリンを補給された生成フラスコに、上記の接種培養物を使用して 1% (v/v) の濃度で接種した。各生成

30 フラスコ中の全容量は、2 L のエルレンマイヤーフラスコ中 500 ml であった。光学濃度 (λ = 540 nm) 0.6 に対応する細胞濃度となるまで (希釈なし)、フラスコを激しく動かしながら 37 °C においてインキュベートした。この時間の範囲は通常 3~4 時間である。次いでフラスコに 5 mM イソプロピルチオガラクトシド (IPTG、リサーチオーガニクス、米国オハイオ州クリーブランド) を補給し、細胞濃度が 1.6 倍の希釈において光学濃度 0.2 となるまで、インキュベートを続けた。次いで、フラスコに 1 mM フェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF) を補給し、素速く 4 °C に冷蔵した。この細胞細胞を 4 °C における遠心分離により回収した。得られた湿潤ペレットを -70 °C において保存した。

【0053】(ii) アッセイ等級の酵素の抽出及び製造
下記のすべての工程は特に断らない限り、4 °C において行なわれた。凍結した細胞を緩衝液 A (5.0 mM トリス (ヒドロキシメチル)アミノエタン-HCl (トリス-HCl)、pH 7.4)；0.6 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)；0.375 M NaCl、0.2% Nonidet P-40 (登録商標) (BDHケミカルズリミテッド、英国ブルル)；1 mM PMSF と、細胞重量 1 部に対して緩衝液 A 9 部の割合

で添加した。珪ソウ土（セライト545（登録商標）、ジョンマンビル、ロムボック、米国カリフォルニア州）を、湿润細胞重量1部に対して2部の割合で添加した。得られたスラリーを8×15秒パルスでウェアリング（登録商標）工業用ブレンダー上で高速度（約20,000rpm）で均質化した。細胞の破片/セライト（登録商標）を遠心分離により収集し、得られたペレットを、湿润固体物1部に対して緩衝液A 4.5部を用いて上記の均質化方法により抽出した。両均質化工程から得られた上清を合わせ、可溶性タンパク質を固体 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ を添加することにより沈殿させて、最終濃度7.5%飽和を得た。この混合物を60分間激しく動かし、沈殿物を遠心分離により回収した。得られたペレットを緩衝液B {5.0 mMトリス-HCl、pH8；3.0 mMNaCl；1 mM DTT；1 mM EDTA；1 mM PMSF；10%グリセロール}中に懸濁し、同じ緩衝液に対して18時間透析した。

【0054】タンパク質150mgを含む透析された抽出物のアリコートを7.0cm長の床寸法及び2.5cmの径を有するセファデックスA25（登録商標）アニオン交換カラム（ファルマシア、スウェーデン国アップサラ）上に充填した。試料を線状流速1.0cm/時間において緩衝液Bによりイソクラティックに溶離した。HIVプロテアーゼ活性を含む画分（下記のアッセイについての記載を参照）を合わせ、可溶性のタンパク質を、飽和水性 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ を添加することにより沈殿し、全 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 濃度8.5%飽和を得た。沈殿したタンパク質を遠心分離により除去し、得られたペレットを緩衝液C {5.0 mM-（4-モルホリノ）エタンスルホン酸（MES）、pH5.5；1.50 mMNaCl；1 mM DTT；1 mM EDTA；10%グリセロール}中に溶解した。この沈殿を緩衝液Cに対して18時間透析し、次いで-7.0°Cにおいて凍結した。全粗抽出物を上記記載の方法と同じ方法により、タンパク質150mgを含むアリコートにしてクロマトグラフィーにより精製した。各バッチから得られた最終製造物を集め、3.4μLのアリコートに分割し、-7.0°Cにおいて保存した。2.0Lの発酵から回収された最終タンパク質は、分割された基質/分/mgが18.2mmolのHIVプロテアーゼの特異的活性を有し、典型的には300mgであった。

【0055】使用前に、アリコートを緩衝液（下記参考）により最初の濃度の1/38に希釈した（即ち、酵素作用溶液）。

基質：VSFNFPQITL-NH₂、MW1164（クラウスリッヒラ、「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」86、807（1989）参照）を基質として使用した。この基質は、DMSO中のストック1.0mMとし、4°Cで保存した。使用前に、このストックを緩衝液で希釈し、溶液4.00μMを得た（即ち、基質作用溶液）。

緩衝液：MES（100mM）、KCl（300mM）及びED

TA（5mM）を蒸留H₂O（90mL）中に溶解し、得られた溶液を濃水性NaOHにより5.5に調整した。後者の溶液をH₂Oにより希釈して100mLとし、緩衝液を得た。

【0056】手順：（1）アッセイ混合物は、基質作用溶液2.0μL、10%DMSO中の試験化合物の溶液1.0μL及び酵素作用溶液1.0μLを混合することによって製造した。（2）このアッセイ混合物を37°Cにおいて30分間インキュベートした。（3）反応体を、2%水性トリフルオロ酢酸2.00μLを添加することによって急冷した。（4）急冷されたアッセイ混合物1.00μLを流速4mL/分における段階的勾配によるバーキンエルマー3×3 CRCカラム（バーキンエルマーインコーポレイテッド、米国コネティカット州ノーウォーク）を使用するHPLCに付することによって、基質及び生成物（即ち、VSFNFPQITL-NH₂）を分離した。この勾配は下記の通りである：

0.0-0.5分、70%A/30%B；

0.5-3.0分、67%A/33%B；

3.0-5.0分、20%A/80%B；

5.0-6.5分、70%A/30%B；

（上記AはH₂O中の3mM硫酸ドデシルナトリウム/0.05%H₃PO₄であり、Bはアセトニトリル中0.05%H₃PO₄である）。溶離は2.10nmにおいて監視した。（5）試験化合物なしのアッセイ混合物である対照を工程2～4に同時に付した。

【0057】阻害の考察：分割生成物及び残存の親基質をピークの高さまたは適当なHPLCピークの積分により定量した。基質転化は下記の関係式を使用して算出した：

30 転化（%）=（生成物のピーク高さまたはピーク面積の合計/基質及び生成物のピーク高さまたはピーク面積の合計）×100

試験化合物の酵素阻害は、下記のようにして算出した。阻害（%）=100-（アッセイ混合物の転化（%）/対照の転化（%））×100

HIV-プロテアーゼの50%阻害をもたらす試験化合物の濃度、即ち、IC₅₀は、下記のようにして測定した：酵素の阻害百分率を、試験化合物の3つの異なる濃度の最小について測定した。その後、IC₅₀を、試験化合物の濃度に対する酵素の阻害百分率をプロットすることによりグラフ上で決定した。組換えHIV-プロテアーゼHPLCアッセイにおいて測定された、式1のいくつかの例示化合物のIC₅₀を、次の実施例の後の表IVに掲げる。

【0058】実施例12

式1の化合物の抗ウイルス効果をスクリーニングするために使用される下記の手順は、上記のハラダらにより既に報告されたHTLV-I形質転換された細胞を利用するプラクアッセイから改作した。HTLV-I形質転換された細胞は、それとともにHIVが細胞内で複製する

速度が速いので使用した。1. 試験化合物をジメチルスルホキシド中に溶解して、濃度を 5 mg/ml とする。得られた溶液を使用まで 4 °C で貯蔵することができる。

2. 得られた溶液を RPMI 1640 (ギブコラボラトリーズ、米国マサチューセッツ州ローレンス) 中に希釈して、試験される最終濃度の 4 倍とする。RPMI 1640 中に希釈すると、この溶液は、4 時間以内に細胞培養アッセイにおいて使用される。

3. この 4 X 溶液 (50 μl) を 96 ウェルの平底微滴定プレートの 3 部ウェルに添加した。RPMI D (50 μl) を対照ウェルにも添加する。

4. HEPES 緩衝された RPMI 1640 (pH=7.2) 50 μL 中の C8166 細胞 (5 × 10⁴)、10 % 熱不活性化合物されたウシ胎児血清 (FCS)、12.5 μl / ml ゲンタマイシン (完全培地) を全ウェルに添加する。

5. 完全培地 100 μl 中の 50 倍 TCI D₅₀ の H9 / HTLV-1 II B ストック (50% FCS 中の細胞培養上清として液体窒素中に保存される) を、全てのウェルに添加する。ウィルスストックの感染滴定量は、C8166 細胞上の希釈終点により予め決定されたものと同じである。ストックの滴定量は、-193 °C において保存した場合には、6 ~ 12 時間安定である。

6. 次いで、微滴定プレートを 37 °C、5% CO₂ 濡潤化されたインキュベーターの水平な棚上に 72 時間置く。*

* [0059] 7. 次いでプレートを外して、低電力相光学顕微鏡により各ウェル内のシンシチウムの中心を計測する。いくらかのシンシチウムの形成の証拠を示す細胞の各クラスターをシンシチウムの 1 中心として計測する。対照ウェルは、各ウェル毎に 25 ~ 75 のシンシチウムの中心を有する。

8. シンシチウム形成の阻害百分率は、下記式により算出する。

阻害 (%) = 100 × { (#対照ウェル中のシンシチウム中心 - #試験ウェル中のシンシチウム中心) / (#対照ウェル中のシンシチウム中心) }

シンシチウム形成の 50% 阻害をもたらす試験化合物の濃度、即ち EC₅₀ は、工程 3 の作用溶液の連続希釈技術を使用して、及び種々の濃度の試験化合物に対するシンシチウム形成の観察された阻害百分率をグラフ上にプロットする非線状回帰分析を使用して決定される。下記表 IV には、実施例 10 の組換え HIV プロテアーゼ HPLC アッセイから得られた (即ち IC₅₀ (nM)) 及び実施例 11 のブラックアッセイから得られた (即ち EC₅₀ (nM)) 式 1 の例示化合物のアッセイの結果が示されている。表 IV 中に示される化合物のいくつかについては、EC₅₀ が測定されていないことに注意されたい (ND)。

【0060】

【表 4】

表 IV

番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
1	N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル)-4(R)-(フェニルチオ)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド (実施例 5 に記載)	9.5	ND
2	N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド (表 I の化合物 1)	400	ND
3	N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-ベンジルビペリジン-2(S)-カルボキサミド (表 I の化合物 2)	460	ND
4	N-tert-ブチル-1-(3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-4(R)-フェニルスルホニル-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド	30	1400

(表Iの化合物3)

[0061]

5	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルチオ)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド	10	800
6	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェノキシビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表Iの化合物5)	53	ND
7	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-シクロヘキシリビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表Iの化合物7)	2100	ND
8	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表IIの化合物1)	3.9	13
9	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)-アスパラギニル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表IIの化合物2)	4	43

[0062]

10	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)-バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表IIの化合物4)	3.1	90
11	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)-イソロイシル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表IIの化合物5)	3.7	700
12	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)-アスパラギニル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表IIの化合物6)	6.3	150
13	N-tert-ブチル-1-{3(S)-{(N-ベンジル-オキシカルボニル)-	4.1	40

49

50

	バリル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) -フェニルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表I I の化合物7) 1 4 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェニルスルホニル) - ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物8)	2.3	40
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	----

[0063]

1 5	N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - アスパラギニル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェニルスルホニル) - ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物9)	2.9	1270
1 6	N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) -フェノキシビペリジン- 2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物10)	2.7	150
1 7	N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - アスパラギニル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) -フェノキシビペリジン- 2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物11)	2.5	42

[0064]

1 8	N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルオキシ) - ビペリジン-2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物12)	1.8	56
1 9	N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - {N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} -2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) -シクロヘキシリビペリジン- 2 (S) -カルボキサミド (表I I の化合物13)	8	200
2 0	N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -	3.1	12

51

{ (N- (2-キノリニルカルボニル)
バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ピベリジン-2 (S) -
カルボキサミド (実施例7の標記化合物)
21 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 5.4 15
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - フェノキシビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表IIIの化合物1)
22 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 4.7 450
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - (フェニルスルホニル) ピベリジン-
2 (S) - カルボキサミド
(表IIIの化合物2)

[0065]

23 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 1.8 10
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - (フェニルチオ) ピベリジン-
2 (S) - カルボキサミド
(表IIIの化合物3)
24 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 2.3 16
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- (2-ナフタレニルカルボニル) -
バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ピベリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表IIIの化合物4)
25 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 1.9 33
ヒドロキシ-3 (S) - { {N- (2-
ナフタレニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} - 4 -
フェニルブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ピベリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表IIIの化合物5)
26 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - 3.5 24
{ {N- (ベンジルオキシカルボニル) -
バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4- (4-フルオロフェニル) -
ブチル} - 4 (R) - (フェニルチオ) -
ピベリジン-2 (S) - カルボキサミド
(実施例6に記載)

[0066]

27 N-tert-ブチル-1- {2 (R) - 4.9 500
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- { (2-ビリジニル-メトキシ) -
カルボニル} イソロイシル} アミノ} -

52

53

	ブチル} - 4 (R) - フェニルビペリジン- - 2 (S) - カルボキサミド (実施例8の標記化合物)	54
28	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルチオ) - ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物8)	16 500
29	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル} - 4 (R) - (4-ビリジニルチオ) - ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物9)	8 140
30	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル} - 4 (R) - (2-ビリミジニル- チオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物10)	19 822

[0067]

31	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル} - 4 (R) - (4、6-ジメチル- 2-ビリミジニルチオ) ビペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物11)	12 290
32	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル} - 4 (R) - (ベンジルチオ) - ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物12)	10 ND
33	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N- (ベンジルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ- 4-フェニルブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルチオ) ビペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表I Iの化合物14)	3.2 11
34	N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N- (ベンジルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ- 4-フェニルブチル} - 4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ビペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表I Iの化合物15)	2.5 11

[0068]

55

35 N-tert-ブチル-1-{3(S)-
{(N-(ベンジルオキシカルボニル)-
バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-
4-フェニルブチル}-4(R)-
(2-ビリミジニルチオ)ビペリジン-
2(S)-カルボキサミド
(表IIの化合物16)

56
3.7 15

36 N-tert-ブチル-1-{3(S)-
{(N-(ベンジルオキシカルボニル)-
バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-
4-フェニルブチル}-4(R)-
(4、6-ジメチル-2-ビリミジニルチオ)-
ビペリジン-2(S)-カルボキサミド
(表IIの化合物17)

3.0 9

37 N-tert-ブチル-1-{3(S)-
{(N-(ベンジルオキシカルボニル)-
バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-
4-フェニルブチル}-4(R)-
(ベンジルチオ)-ビペリジン-2(S)-
カルボキサミド(表IIの化合物18)

2.3 7

38 N-tert-ブチル-1-{2(S)-
ヒドロキシ-3(S)-{(N-
メチル-N-(2-ビリジニルメチル)-
アミノ)カルボニル}バリル}-4-
フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)-
ビペリジン-2(S)-カルボキサミド
(実施例9の標記化合物)

4.3 14

本明細書中に記載の方法により製造される式1のその他
の化合物を、特性化されたマススペクトルのデータ、実
施例11の組換えHIVプロテアーゼHPLCアッセイ
から得られた結果、即ちIC₅₀(nM)及び実施例12*

*のプラクアッセイから得られた結果、即ちEC₅₀(nM)とともに、表V、VI及びVIIに示す。

【0069】

【表5】

表V

番号	式N-tert-ブチル-1-{2(R)- ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)- {(N-(2-キノリニルカルボニル)- バリル}アミノ)ブチル}-Y-ビペリジン- 2-カルボキサミド(式中、Yは下記に示す 通りである)を有する式1の化合物	FAB/MS	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
1	4(R)-(2-ビリミジニルチオ)	712	3.6	7
2	4(R)-{(4-ビリジニルメチル)- チオ}	725	2.8	4
3	4(R)-(2-ビリジニルメトキシ)	709	3.9	24
4	4(R)-{(4、6-ジメチル-2- ビリミジニル)チオ}	740	2.7	8
5	4(R)-(4-ビリジニルチオ)	711	1.5	3
6	4(R)-(2-ビリジニルチオ)	711	1.9	4
7	4(R)-フェノキシ	694	3.4	14
8	4(R)-{(3-ビリジニルメチル)-	725	2.2	3

1	4(R)-(2-ビリミジニルチオ)	712	3.6	7
2	4(R)-{(4-ビリジニルメチル)- チオ}	725	2.8	4
3	4(R)-(2-ビリジニルメトキシ)	709	3.9	24
4	4(R)-{(4、6-ジメチル-2- ビリミジニル)チオ}	740	2.7	8
5	4(R)-(4-ビリジニルチオ)	711	1.5	3
6	4(R)-(2-ビリジニルチオ)	711	1.9	4
7	4(R)-フェノキシ	694	3.4	14
8	4(R)-{(3-ビリジニルメチル)-	725	2.2	3

57

チオ}					
9 4 (R) - { (2-ビリジニルメチル) -	725	4.2	5		
チオ}					
10 4 (R) - (2-ビリミジニルオキシ)	696	3.2	25		
11 4 (R) - { (4, 6-ジメチル-2-	724	4.0	20		
ビリミジニル) オキシ}					
12 4 (R) - { (4-メチル-2-	710	4.5	44		
ビリミジニル) オキシ}					
13 4 (R) - { (2, 6-ジメチル-4-	724	3.6	17		
ビリミジニル) オキシ}					
14 4 (R) - (フェニルスルホニル)	756	2.9	23		
15 4 (R) - { (4-フルオロフェニル) -	712	2.6	22		
オキシ}					
16 4 (R) - (4-ビリジニルメトキシ)	709	4.2	22		
17 4 (R) - { (2-ビリジニルメチル) -	757	2.4	33		
スルホニル}					
18 4 (R) - { (3-ビリジニルメチル) -	757	1.8	67		
スルホニル}					
19 4 (R) - { (4-ビリジニルメチル) -	757	4.6	73		
スルホニル}					
20 4 (R) - (2-ビリジニルスルホニル)	743	1.7	13		
21 4 (R) - (4-ビリジニルスルホニル)	743	1.7	25		
22 4 (R) - { (2, 6-ジメチル-4-	740	2.4	11		
ビリミジニル) チオ}					
23 4 (R) - { (4-メチル-2-	726	2.8	16		
ビリミジニル) チオ					
24 4 (R) - (3-ビリジニルメトキシ)	709	3.7	53		

【0070】

* * 【表6】

表V I

番号 式N-tert-ブチル-1-{2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
B} アミノ} ブチル} -Y-ビペリジン-
2-カルボキサミド (式中、B及びYは
下記に示す) を有する式1の化合物

	B	Y			
1 -tert-ブチル- グリシル	4 (R) - (フェニル- チオ)	724	3.0	12	
2 アスパラギニル	4 (R) - { (4, 6- ジメチル-2-ビリミ- ジニル) } チオ	755	2.2	42	
3 アスパラギニル	4 (R) - (2-ビリミ- ジニルチオ)	727	2.1	60	
4 - (N ⁺ -メチ- ル) アスパラギ- ニル	4 (R) - フェノキシ	723	3.7	13	
5 -tert-ブチル-	4 (R) - { (3-ビリ- ー)-	740	2.2	8	

59				60		
	グリシル	ジニルメチル) チオ}				
6	スレオニル	4 (R) - (フェニル- スルホニル)	744	2.6	61	
7	-tert-ブチル- グリシル	4 (R) - (4-ビリジ- ニルスルホニル)	757	2.1	29	
8	-tert-ブチル- グリシル	4 (R) - (2-ビリジ- ニルスルホニル)	757	2.9	44	

【0071】

* * 【表7】

表VII

番号 式N-tert-ブチル-1-{3(S)-
({X}アミノ)-2(R)-ヒドロキシ-
4-フェニルブチル}-Y-ビペリジン-
-2(S)-カルボキサミド(式中、X及び
Yは下記に示す)を有する式1の化合物

	X	Y			
1*	(2、6-ジ- メチルフェノ- キシアセチル	4 (R) - { (3- ビリジニルメチル) - チオ}	633	2.7	35
2	(2、4、6- トリメチルフェノ- キシ)アセチル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	633	3.7	47
3	フェノキシ- アセチル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	591	34	ND
4	(2、6-ジ- メチルフェノ- キシアセチル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	619	3.1	20
5	(2-メチル- フェノキシ) - アセチル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	605	6.2	140
6	(2、4-ジ- クロロフェニル) - カルボニル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	629	5.4	340
7	(2、5-ジ- クロロフェニル) - カルボニル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	629	9.8	360
8	(2、6-ジ- フルオロー- フェニル) - カルボニル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	597	14	340
9	(5-フルオロー- 2-メチル- フェニル) - カルボニル	4 (R) - (4- ビリジニルチオ)	593	6.8	ND

【0072】*化合物番号1の製造方法は、実施例10に記載されている。

式1の化合物のその他の例として、下記のものを挙げる

ことができる：N-tert-ブチル-1-(2(S)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{(N-(2-キノリニルカルボニル)アスパラギニル)アミノ}ブチ

ル} - 4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド、N-tert-ブチル-1-{4-(4-フルオロフェニル)-2 (R) - ヒドロキシ-3 (S) - { {N-(2-ナフタレニルカルボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド、N-tert-ブチル-1-{2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) - { {N-(2-ビリジニルカルボニル) アスパラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - フェニキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド。

* 4-フェニル-3 (S) - { {N-(2-ビリジニルカルボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - フェノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、N-tert-ブチル-1-{2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) - { {N-(2-ビリジニルカルボニル) アスパラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - フェニキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ³	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 401/12	2 1 1	8829-4C		
401/14	2 1 1	8829-4C		
//(C 07 D 401/12				
211:00				
215:00)				
(C 07 D 401/12				
211:00				
213:00)				
(C 07 D 401/14				
211:00				
213:00				
215:00				
239:00)				

(72)発明者 フランソワ スージー
カナダ ジェイ6ダブリュー 5エヌ4
ケベックラシェネー ローリア ブールヴァード 545
(72)発明者 クリスチャン ヨアキム
カナダ エイチ7ジー 4ティー5 ケベック ラヴァル ジアンシェッティー 63

(72)発明者 ピエール ラヴァレ
カナダ ジェイ7エイ 4ピー2 ケベック ローズメール デュー シエミノ 366
(72)発明者 ピエール ルイ ポーリュー
カナダ エイチ2ジェイ 2ゼット9 ケベック モントリオール サン アンドレ 4741